

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 604 904

②1 N° d'enregistrement national :

86 14173

⑤1 Int Cl⁺ : A 61 K 9/52, 9/00; A 01 N 25/34; A 23 P 1/08.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 13 octobre 1986.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPi « Brevets » n° 15 du 15 avril 1988.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *Société dite : ALZA CORPORATION. So-
ciété enregistrée conformément aux lois de l'Etat de
Californie. — US.*

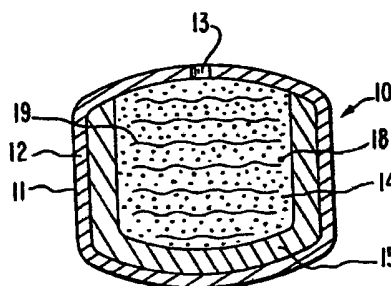
⑦2 Inventeur(s) : James B. Eckenhoff ; Felix Theeuwes ;
Joseph C. Deters.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Armengaud Jeune, cabinet Lepeudry.

⑤4 Dispositif d'apport de substances à un milieu environnant.

⑤7 Un dispositif d'apport d'une formule d'agent (substance) à
un milieu environnant d'un liquide chaud. Ce dispositif com-
prend une paroi externe semi-perméable 12 entourant et appli-
quée sur une paroi interne hydrophile gonflable 15. Ces parois
définissent un espace interne 14 pour contenir une formule
d'agent 18 sensible à l'action de la chaleur. Un passage 13 à
travers la paroi semi-perméable relie l'extérieur du dispositif à
l'intérieur de celui-ci par l'intermédiaire d'une ouverture dans la
paroi interne.



FR 2 604 904 - A1

La présente invention concerne un dispositif osmotique pour apporter au cours du temps à un milieu environnant, à un débit réglé, une composition sensible à la chaleur qui contient une substance (agent) à fournir à ce milieu.

Des dispositifs d'apport de substances, appelées agents, à un milieu environnant d'emploi, sont connus dans cette technique. Par exemple, le brevet US 3 760 984 décrit un tel dispositif consistant en un récipient rétrécissable à chaud avec à sa surface externe un soluté osmotique et une couche distante d'une matière polymère perméable aux liquides, et un bouchon amovible pour remplir le récipient. Ce dispositif est mis en action par le liquide qui l'imprègne en le pénétrant et qui dissout le soluté en formant une solution qui exerce une pression contre le récipient rétrécissable, dont la contraction délivre l'agent. Le brevet US 3 865 108 décrit un dispositif consistant en un tube interne affaissable qui contient un médicament placé dans un élément de base formé d'une matière gonflable, dispositif qui délivre le médicament par la base et les parties absorbant le liquide du milieu environnant, ce qui dilate et

- 2 -

presse le tube en en faisant sortir le médicament. Le brevet US 3 971 376 décrit un autre dispositif consistant en une capsule à parois formées d'un gel réticulé qui gonfle dans des liquides, avec une étoffe textile noyée dans la

5 matière pour lui donner de la résistance et diminuer les difficultés dues à de mauvaises caractéristiques mécaniques liées à la matière, qui apparaissent au cours de l'absorption du liquide servant à mettre le dispositif en action. Le brevet US 3 987 790 décrit un perfectionnement apporté à

10 un dispositif osmotique formé d'un conduit pour remplir un sac se trouvant dans le dispositif, lequel est actionné par un soluté à action osmotique qui l'imprègne de liquide, liquide qui produit une pression hydraulique contre le sac en comprimant celui-ci et en en faisant sortir l'agent. Le bre-

15 vet US 3 995 631 décrit un sac portant à sa surface extérieure une couche d'un soluté osmotique, avec une paroi distante formée d'une matière à perméabilité réglée à l'égard des liquides. En fonctionnement il se forme une solution du soluté qui comprime le sac en en faisant sortir

20 l'agent. Le brevet US 4 320 758 décrit un dispositif formé d'un sac souple, d'une gaine faite d'une dispersion d'un soluté à action osmotique dans un polymère soluble et d'une paroi extérieure perméable aux liquides, dispositif qui délivre un médicament par la gaine s'imprégnant d'eau dans

25 l'espace compris entre la paroi et le sac, exerçant ainsi sur celui-ci une pression hydraulique qui fait sortir le médicament.

Si les dispositifs que l'on vient de décrire sont intéressants pour apporter de nombreux agents au milieu en-

30 vironnant d'emploi, et s'ils représentent des progrès dans cette technique, les spécialistes peuvent voir qu'il y a des cas où de nouvelles améliorations auraient un grand intérêt commercial. Par exemple, un dispositif sans sac souple et sans étoffe, apportant ainsi un perfectionnement

35 en réduisant le nombre d'opérations et de pièces nécessaires, aurait un accueil immédiat et représenterait un progrès important. De même, un dispositif permettant de

- 3 -

remédier aux limites antérieures d'apport d'agents uniquement sous forme de solutions ou de suspensions par un dispositif qui apporte actuellement des agents solubles ou insolubles dans des liquides, semi-solides ou sous d'autres
5 formes, serait aussitôt apprécié et représenterait également une contribution de valeur dans les domaines de la science, de la médecine et du commerce.

La présente invention a ainsi pour objet un dispositif nouveau et perfectionné pour l'apport de substances
10 (appelées aussi agents) sous toutes formes.

Un autre objet de cette invention est de fournir un dispositif auto-contenu, auto-amorcé et auto-actionné dans des environnements liquides, facile à fabriquer et pouvant servir à l'apport d'agents à des animaux, y compris
15 l'homme, ainsi qu'à d'autres milieux, biologiques ou non.

Un autre objet de l'invention est un dispositif pouvant loger une composition hydrophobe thermo-sensible qui comprend des médicaments insolubles à solubles, composition qui, sous l'action de la température d'un environnement biologique, change de forme et devient liquide ou
20 semi-solide pour faciliter la sortie du dispositif.

Un autre objet est encore un dispositif qui comprend une ouverture contenant une composition thermo-sensible, un élément dilatable entourant partiellement cette composition, une paroi semi-perméable externe entourant
25 l'élément et l'ouverture, et un passage d'apport, dispositif qui délivre la composition par fusion de celle-ci qui devient liquide ou semi-solide et qui maintient une limite de séparation non miscible à l'interface de l'élément qui se
30 dilate, celui-ci gonflant en déplaçant une quantité équivalente de composition en-dehors du dispositif.

Un autre objet de l'invention est un dispositif d'apport qui est vide jusqu'à ce qu'il soit rempli d'une composition solide se liquéfiant à chaud, et qui une fois
35 rempli peut administrer cette composition liquéfiée suivant un régime de dosage pharmaceutique complet pendant une

certaine période de temps, et dont l'emploi ne nécessite une intervention que pour le début et la fin du régime.

Un autre objet est un dispositif pouvant délivrer des médicaments contenus dans un véhicule pharmaceutique
5 lipophile thermo-sensible qui fond sous l'action de la chaleur en donnant une composition délivrable sans inocuité, ce qui évite l'irritation des tissus de mammifères et l'interaction avec les tissus protéiniques des mammifères.

Un autre objet est un dispositif d'apport osmotique
10 contenant une composition eutectique formée d'au moins deux composants et d'un ou plusieurs médicaments, composition dont le point de fusion est sensiblement le même que la température d'un animal homéotherme, et qui est apportée à l'animal à cette température.

Un autre objet est encore d'apporter un dispositif
15 pouvant loger une composition hydrophile thermo-sensible qui comprend des médicaments insolubles à solubles, composition qui, sous l'action de la chaleur d'un environnement biologique, change de forme et peut être apportée au milieu
20 environnant.

Un autre objet est enfin un dispositif d'apport comprenant un agent chimiquement instable dans un milieu aqueux environnant et qui peut être logé dans un véhicule
25 d'apport non aqueux, agent qui est protégé dans ce véhicule au cours de la sortie du dispositif.

Sur les dessins annexés, non établis à l'échelle réelle et qui ne sont donnés que pour illustrer divers modes d'exécution de l'invention, les figures sont les suivantes :

30 la figure 1 est une vue d'un dispositif conçu et fabriqué pour l'administration orale de médicaments à des homéothermes ;

la figure 2 est une vue ouverte du dispositif de la figure 1 suivant la ligne 2-2 de la figure 1 pour montrer
35 le compartiment interne et les éléments thermo-dynamiques formant le système fabriqué en un dispositif d'apport intégral ;

- 5 -

la figure 3 est une vue ouverte du dispositif de la figure 1 montrant le compartiment rempli d'une composition thermo-sensible qui contient l'agent à apporter ;

la figure 4 est une vue du dispositif ouvert de la figure 3 montrant la dilatation d'un élément de commande pour l'apport d'un agent du dispositif ;

la figure 5 est une vue ouverte de la figure 1 représentant un élément de fermeture dans l'ouverture du dispositif ;

la figure 6 représente un mode d'exécution de l'invention dans lequel les éléments formant le dispositif sont dans une disposition concentrique ;

la figure 7 représente un mode d'exécution de l'invention dans lequel les éléments formant le dispositif sont en disposition partiellement circulaire ;

la figure 8 représente un mode de réalisation de l'invention dans lequel les éléments formant le dispositif sont en disposition parallèle ;

la figure 9 représente un mode de réalisation de l'invention dans lequel les éléments formant le dispositif sont en forme de poche ;

la figure 10 est un schéma de trois procédés de fabrication du dispositif de l'invention ;

la figure 11 est un graphique indiquant la vitesse de libération à l'heure d'un dispositif d'apport ; et

la figure 12 est un graphique indiquant la quantité totale de composition thermo-sensible délivrée par le dispositif.

Sur les dessins et la description les mêmes parties des figures sont identifiées par les mêmes numéros.

Un exemple d'un dispositif d'apport est représenté sur la figure 1 où il est identifié par le numéro 10. Sur cette figure on voit le dispositif 10 comprenant un corps 11 avec une paroi 12 et un passage 13 dans cette paroi qui relie l'extérieur à l'intérieur du dispositif, comme on le voit sur la figure 2.

- 6 -

La figure 2 est une vue en coupe transversale de la figure 1 montrant le dispositif 10 qui comprend le corps 11, la paroi 12 entourant un compartiment interne 14 et un passage 13 dans cette paroi qui fait communiquer le compartiment 14 avec l'extérieur du dispositif. La paroi 12 est formée d'une matière polymère semi-perméable formant une composition perméable au passage d'un liquide externe mais pratiquement imperméable au passage d'un agent et autres ingrédients contenus dans le compartiment 14. Cette paroi 12 n'est pas toxique et elle conserve son intégrité physique et chimique au cours du service du dispositif.

Le compartiment 14 est aussi entouré d'une couche 15 d'un élément dilatable de mise en action qui est en contact avec la surface interne de la paroi 12, cette couche intérieure 15 entourant partiellement le compartiment 14, sauf pour une partie 16 définie par les extrémités 17 de la couche 15, et la couche intérieure 15 a une forme qui correspond à celle de la paroi semi-perméable 12 et du compartiment 14. La couche 15 est faite d'une composition d'hydrogel, non réticulée ou éventuellement réticulée, et elle a des propriétés osmotiques, pouvant s'imprégner d'un liquide extérieur à travers la paroi semi-perméable 12 et exerçant un gradient de pression osmotique à travers cette paroi contre un liquide extérieur au dispositif 10.

La figure 3 représente le dispositif 10 de la figure 1 en section transversale ouverte, figure sur laquelle le dispositif englobe les éléments structuraux décrits à propos des figures 1 et 2 et qui montre le dispositif contenant dans le compartiment 14 un agent 18 représenté par des points, et une composition thermo-sensible 19 répondant à l'action de la chaleur, représentée par des lignes ondulées, composition qui est un moyen d'apport et un véhicule de transport de l'agent 18. L'agent 18 qui est logé dans le compartiment 14 et peut être libéré par le dispositif comprend des agents insolubles à très solubles à

- 7 -

la fois dans des liquides aqueux et dans des milieux lipophiles. La composition thermo-sensible 19 contenant l'agent 18 dispersé de façon homogène ou hétérogène ou en solution, est formée, dans un mode de réalisation actuellement préféré, d'une matière hydrophile ou hydrophobe anhydre thermo-sensible, solide à la température ordinaire d'environ 20°C et dont le point de fusion est voisin de la température de 37°C d'un mammifère, environ. Dans la présente invention, les termes "point de fusion", "point de ramolissement" et "liquéfaction" indiquent les températures auxquelles la composition thermo-sensible fond, se dissout partiellement ou totalement en formant un véhicule qui permet d'apporter l'agent 18 du dispositif 10.

En fonctionnement, dans le milieu environnant à une température d'environ 37°C, le dispositif 10 libère l'agent 18 par une action thermodynamique associée à une action cinétique, c'est-à-dire que la composition thermo-sensible 19 fond en formant une phase fluide ou semi-solide qui apporte l'agent 18 par le passage 13. Quand la composition 19 fond, le liquide imbibe la paroi semi-perméable 12 par la couche hydrophile 15 avec tendance vers un équilibre osmotique pour un gonflement continu, ou se dilate et augmente le volume de la couche 15 qui se dilate en même temps dans le compartiment 14 tout en maintenant à l'interface une limite de séparation non miscible. En même temps, à mesure que la couche 15 augmente de volume, elle applique une pression contre la composition 19 en diminuant le volume de celle-ci. La simultanéité de la dilatation de la couche 15, de la contraction du compartiment 14 et de la fusion de la composition 19 fait que cette composition contenant l'agent 18 traverse le passage 13 pour aller à l'extérieur du dispositif 10. Les figures 3 et 4 prises ensemble montrent le dispositif 10 en fonctionnement, délivrant l'agent 18. La figure 3 représente le dispositif 10 au début d'une période d'apport de l'agent et la figure 4 le représente

près de la fin de la période d'apport. La fusion de la composition 19 et sa non-miscibilité s'ajoutent à la couche d'expansion 15, au gonflement et à la dilatation de cette couche, ce qui s'accompagne d'une augmentation de volume
5 comme le montre la figure 4, avec en même temps une diminution correspondante du volume du compartiment 14 comme le montre également la figure 4, ce qui assure l'apport de l'agent 18 à un débit réglé et continu dans le temps.

La figure 5 est un mode de réalisation du dispositif 10 des figures 1 à 4, représentant en outre un élément
10 de fermeture 20 dans l'extrémité ouverte du compartiment 14. Cette fermeture 20 s'adapte bien dans le compartiment 14 et elle est en contact avec la surface intérieure de la couche 15. L'extérieur de la fermeture 20 forme un joint étanche
15 aux liquides avec la partie de la surface interne de la couche 15 avec laquelle elle est en contact. La fermeture 20, éventuellement appelée bouchon, comporte une ouverture axiale centrale 21 qui s'étend totalement à travers elle, ouverture qui donne accès à l'intérieur du dispositif 10,
20 principalement au compartiment 14, pour garnir celui-ci de la composition 19 contenant l'agent 18, et en même temps l'ouverture 21 donne accès au passage 13 à travers la paroi semi-perméable 12 pour l'apport de la composition 19 contenant l'agent 18.

25 Les figures 6 et 7 représentent d'autres modes de réalisation du dispositif 10 de cette invention, figures sur lesquelles ce dispositif est fait, dans un procédé de fabrication actuellement préféré, par coextrusion des éléments structuraux qui le forment. Sur la figure 6, le dispositif 10 est montré avec ses extrémités 22 et 23 ouvertes
30 pour représenter sa structure. Ce dispositif est essentiellement formé d'une paroi semi-perméable 24 entourant tout son extérieur avant que les extrémités 22 et 23 soient ouvertes pour montrer la structure du dispositif, d'une zone de
35 poussée dilatable gonflable médiane 25 et d'une zone interne

- 9 -

thermo-sensible 26 comme réservoir de l'agent. Le dispositif 10 comprend en outre deux orifices d'apport 27 dans la paroi semi-perméable 24 pour l'apport de la formule d'agent des extrémités fermées 22 et 23 non représentées sur la figure 6. La figure 7 représente le dispositif 10 comprenant une paroi semi-perméable 28 entourant et délimitant l'intérieur du dispositif, en section transversale à ses extrémités 29 et 30 pour montrer le réservoir interne 31 de l'agent et une couche de contact d'un élément de poussée 32 gonflable et dilatable. Le dispositif 10 a trois orifices d'apport 33 à travers la paroi semi-perméable 28 qui communiquent avec le réservoir de l'agent 31 pour l'apport de celui-ci. Un orifice est placé dans le corps du dispositif 10 et les deux autres sont placés à ses extrémités fermées. Le dispositif 10 des figures 6 et 7 fonctionne de la manière ci-dessus décrite dans son milieu environnant d'emploi.

La figure 8 représente le dispositif d'apport 10 sous une forme rectangulaire, mais naturellement il peut avoir d'autres formes et dimensions adaptées pour son emploi dans des milieux fluides déterminés. Sur cette figure le dispositif est ouvert le long de deux de ses limites de séparation, 9-9, pour montrer sa disposition interne. Il comprend un orifice d'apport 35, une paroi semi-perméable 36, un compartiment 37 avec une composition thermo-sensible 38 contenant l'agent 39, et une composition de poussée 40 gonflable et dilatable. Ce dispositif opère pour libérer l'agent 39 comme il a été dit ci-dessus, c'est-à-dire que la composition thermo-sensible 38 fond à une température de 35 à 41°C et la composition 40 se dilate et fait passer par compression la composition 39 par l'orifice 35.

La figure 9 illustre un dispositif 10 pouvant avoir diverses dimensions pour un emploi comme pompe d'apport. Dans ce mode d'exécution ce dispositif est miniaturisé pour l'emploi comme implant pour administrer un agent à un animal. Il est représenté en vue ouverte suivant la ligne

- 10 -

8-8 et il comprend une paroi 41 conservant sa forme, formée au moins en partie d'une matière semi-perméable qui entoure un élément interne de poche gonflable 42. Cette poche 42 est un récipient ouvert avec un espace interne 43 et une
5 ouverture 50 bien fermée par une pièce de fermeture 44, traversée d'un orifice d'entrée et de sortie pour le garnissage et l'apport. La poche 42 contient un agent 44 et une composition de véhicule thermo-sensible 47 pour cet agent. Un passage 49 dans la paroi semi-perméable 41 est
10 aligné avec l'orifice 45 pour remplir le dispositif 10 et pour en faire sortir l'agent 46.

Les figures 1 à 9 illustrent divers dispositifs conformes à la présente invention mais qui ne limitent aucunement celle-ci, pouvant avoir des formes et des dimensions
15 très diverses pour apporter des agents au milieu d'emploi environnant. Le dispositif peut par exemple être conçu pour l'administration orale en diverses formes et dimensions courantes, par exemple une forme circulaire de 4 à 25 mm de diamètre. Le dispositif peut être adapté pour un
20 emploi comme dispositif buccal, implant, glande artificielle, cervical, intra-utérin, auriculaire, nasal, dermique, vaginal, ano-rectal, dans la panse ou le bonnet de ruminants ou sous-cutané. Il peut aussi être sous une forme et avec des dimensions et des structures adaptées pour délivrer un agent dans des rivières, aquariums, champs, usines,
25 réservoirs, laboratoires, serres, moyens de transport, hopitaux, dans le domaine naval et militaire, cliniques vétérinaires, nurseries, fermes, zoos, chambres de malades, réacteurs chimiques et autres environnements.

30 La présente demanderesse a trouvé que le dispositif d'apport 10 peut être fourni avec une paroi comprenant une matière semi-perméable sans préjudice pour le receveur, perméable au passage d'un liquide aqueux externe tel que l'eau ou un liquide biologique, tout en restant pratiquement
35 ment imperméable au passage d'agents tels que médicaments,

- 11 -

osmagents (agents osmotiques), et qui maintient son intérêt en présence d'une composition thermotrope. Les matières sélectivement semi-perméables formant la paroi externe sont pratiquement insolubles dans les liquides, elles ne
5 sont pas toxiques et elles ne sont pas érodables.

Des matières représentatives pour former la paroi semi-perméable comprennent des homopolymères et copolymères semi-perméables etc, et dans un mode d'exécution des matières caractéristiques comprennent des esters, mono-esters,
10 di-esters et tri-esters de la cellulose, des éthers cellulosiques et des esters-éthers cellulosiques. Ces polymères cellulosiques ont un degré de substitution, D.S., sur leur motif d'anhydroglucose, supérieur à 0 et pouvant aller jusqu'à 3 inclus, en entendant par degré de substitution le
15 nombre moyen de groupes hydroxyliques initialement présents sur le motif d'anhydroglucose et qui sont remplacés par un substituant et transformés en d'autres groupes. Le motif d'anhydroglucose peut être totalement ou partiellement substitué par des groupes tels que des groupes acyles, alcanoyles, aroyles, alkyles, alcényles, alcoxy, des halogènes,
20 des groupes carboalkyles, alkylcarbammates, alkylcarbonates, alkylsulfonates, alkylsulfamates et autres groupes semblables formant un polymère semi-perméable.

Les matières semi-perméables comprennent d'une
25 manière caractéristique les suivantes : acylates, diacylates, et triacylates de cellulose comme le mono-acétate, le di-acétate et le tri-acétate, des éthers mono-, di- et tri-alkyliques, alcényliques et aryliques de la cellulose etc, des exemples de polymères comprenant de l'acétate de
30 cellulose avec un D.S. de 1,8 à 2,3 et une teneur en acétylène de 32 à 39,9% ; du di-acétate de cellulose ayant un D.S. de 1 à 2 et une teneur en acétylène de 21 à 35% ; du tri-acétate de cellulose ayant un D.S. de 2 à 3 et une teneur en acétylène de 34 à 44,8% etc. Des polymères cellulosiques
35 plus particuliers comprennent du propionate de cellulose

- 12 -

ayant un D.S. de 1,8 et une teneur en propionyle de 38,5% ;
de l'acétate-propionate de cellulose ayant une teneur en
acétyl de 1,5 à 7% et une teneur en propionyle de 39 à 42% ;
de l'acétate-propionate de cellulose ayant une teneur en
5 acétyl de 2,5 à 3%, une teneur moyenne en propionyle de
39,2 à 45% et une teneur en hydroxyle de 2,8 à 5,4% ; de
l'acétate-butyrate de cellulose ayant un D.S. de 1,8, une
teneur en acétyl de 13 à 15% et une teneur en butyryl de
34 à 39% ; de l'acétate-butyrate de cellulose ayant une
10 teneur en acétyl de 2 à 29,5%, une teneur en butyryl de
17 à 53% et une teneur en hydroxyle de 0,5 à 4,7% ; des
tri-acylates de cellulose ayant un D.S. de 2,9 à 3, tels
que le trivalérate, le trilaurate, le tripalmitate, le
tri-octanoate et le tripropionate de cellulose ; des di-
15 esters cellulosiques ayant un D.S. de 2,2 à 2,6 tels que
le disuccinate, le dipalmitate, le di-octanoate, le di-
caprylate de cellulose et autres ; des esters mixtes de la
cellulose comme l'acétate-valérate, l'acétate-succinate,
le propionate-succinate, l'acétate-octanoate, le valérate-
20 palmitate et l'acétate-octanoate de cellulose etc. Les po-
lymères semi-perméables sont connus par le brevet
US 4 077 407 et ils peuvent être obtenus par les procédés
décrits dans Encyclopedia of Polymer Science and Technology,
volume 3, pages 325 à 354, 1964, publication de Interscience
25 Publishers, Inc., New York.

D'autres polymères semi-perméables comprennent
ceux d'acétaldéhyde et acétate de diméthyle, acétate de
cellulose et carbamate d'éthyle, acétate de cellulose et
carbamate de méthyle, diméthylaminoacétate de cellulose,
30 polyamides, polyuréthanes et polysulfones semi-perméables,
polystyrènes sulfonés semi-perméables réticulés, polymères
sélectivement semi-perméables formés par coprécipitation
d'un poly-anion et d'un poly-cation tels que décrits dans
les brevets US 3 173 876, 3 276 586, 3 541 005, 3 541 006
35 et 3 546 142, caoutchoucs de silicones sélectivement semi-
perméables, polymères semi-perméables tels que décrits par

- 13 -

Loeb and Sourirajan dans le brevet US 3 133 132, dérivés de polystyrène semi-perméables (polystyrène-sulfonate de sodium), chlorure de poly-(vinylbenzyl-triméthyl)-ammonium semi-perméable, polymères semi-perméables ayant une perméabilité aux liquides de 10^{-1} à 10^{-7} ($\text{cm}^3.0,025 \text{ mm/cm}^2.\text{h.atm}$) (différence de pression hydrostatique ou osmotique à travers la paroi semi-perméable). Ces polymères sont connus par les brevets US 3 845 770, 3 916 899 et 4 160 020 et on les trouve aussi dans le Handbook of Common Polymers, de Scott J.R. and Roff, W.J., 1971, publication de CRC Press, Cleveland, Ohio.

Les matières servant à former la paroi interne gonflable qui se dilate et la poche sont des matières polymères, seules ou mélangées avec des agents osmotiques qui réagissent avec l'eau ou un liquide biologique, absorbant le liquide et gonflant en se dilatant jusqu'à un état d'équilibre. Le polymère a le pouvoir de retenir une fraction notable du liquide qui l'imprègne, et les polymères préférés sont des gels de polymères pouvant gonfler et se dilater à un très haut degré, en général de 2 à 50 fois leur volume. Les polymères hydrophiles qui gonflent, également appelés osmopolymères, peuvent ne pas être réticulés ou peuvent être légèrement réticulés. Les liaisons transversales peuvent être des liaisons covalentes ou ioniques pour un polymère pouvant gonfler en présence d'un liquide, et s'il est réticulé il ne se dissout pas dans le liquide. Le polymère peut être d'origine végétale, animale ou synthétique. Des matières polymères intéressantes ici comprennent un poly-(méthacrylate d'hydroxyalkyle) d'une masse moléculaire de 5000 à 5000000 ; une poly-(vinylpyrrolidone) de masse moléculaire 10000 à 360000 ; des hydrogels anioniques ou cationiques, des complexes de polyélectrolytes ; de l'alcool polyvinylique à faible teneur résiduelle en acétate ; un mélange gonflable de gélose et de carboxyméthylcellulose ; une composition gonflable comprenant de la méthylcellulose

avec de la gélose peu réticulée ; un polymère qui gonfle à l'eau formé par dispersion d'un copolymère finement divisé d'anhydride maléique avec le styrène, l'éthylène, le propylène ou l'isobutylène ; des polymères qui gonflent à l'eau
5 de N-vinyl-lactames etc.

D'autres polymères gélifiables qui retiennent le liquide d'imprégnation, intéressants pour former l'élément de poussée hydrophile dilatable, comprennent de la pectine ayant une masse moléculaire de 30000 à 300000 ; de la géla-
10 tine ayant une viscosité de 15 à 30 millipoises et une résistance pouvant s'élever jusqu'à 150 grammes, de la gélatine ayant une valeur "bloom" de 160 à 250 ; des polysaccharides comme la gélose, la gomme arabique, de karaya ou d'adraganthe, des algines et de la gomme guar ; un carboxy-polymère
15 acide Carbopol® et ses dérivés salifiés ; des polyacrylamides, des polymères d'indène et d'anhydrique maléique qui gonflent à l'eau ; un acide polyacrylique Good-rite® ayant une masse moléculaire de 80000 à 200000 ; des polymères de polyoxyéthylènes Polyox® ayant une masse moléculaire de
20 10000 à 5000000 ; des copolymères de greffage d'amidon ; des polyacrylates Aqua-Keep® qui absorbent environ 400 fois leur poids initial d'eau ; des di-esters de polyglucane ; un mélange d'alcool polyvinylique réticulé et de poly-(N-vinyl-2-pyrrolidone) ; de la zéine que l'on trouve sous
25 forme de prolamine ; un poly-(éthylène-glycol) ayant une masse moléculaire de 4000 à 100000 etc. Dans un mode de réalisation préféré, la paroi dilatable est formée avec des polymères et des compositions polymères façonnables à chaud. Des polymères représentatifs ayant des caractéristi-
30 ques hydrophiles sont connus par les brevets US 3 865 108, 4 002 173, 4 207 893 et 4 327 725 et on les trouve aussi dans le Handbook of Common Polymers de Scott and Roff, publication de Cleveland Rubber Company, Cleveland, Ohio.

Les composés à action osmotique que l'on peut mé-
35 langer de façon homogène ou hétérogène avec le polymère

- 15 -

gonflable pour former une paroi de poussée sont les solutés à action osmotique qui sont solubles dans le liquide imprégnant le polymère gonflable, et qui exercent un gradient de pression osmotique à travers la paroi semi-perméable contre un liquide extérieur. Les composés à action osmotique sont également appelés osmagents. Des osmagents efficaces pour l'objectif que l'on se propose comprennent le sulfate et le chlorure de magnésium, le chlorure de sodium et le chlorure de lithium, le sulfate de potassium et le sulfate de sodium, le mannitol, l'urée, le sorbitol, l'inositol, le saccharose, le glucose et autres. La pression osmotique en atmosphères (atm) des osmagents appropriés ici est supérieure à 0 atm, et généralement comprise entre 0 atm et 500 atm ou plus.

Le terme "agent" désigne ici toute composition ou formule ou tout composé pouvant être apporté pour produire un résultat déterminé intéressant. Ces agents comprennent des algicides, anti-oxydants, purificateurs d'air, biocides, catalyseurs, réactifs chimiques, cosmétiques, médicaments, désinfectants, fongicides, aliments, inhibiteurs de fertilité ou activants de fertilité, suppléments pour aliments, agents de fermentation, germicides, insecticides, atténuateurs de micro-organismes, nutriments, produits pour la croissance des plantes et inhibiteurs de leur croissance, agents de conservation, surfactifs, stérilisants, stérilisants sexuels, vitamines et autres produits bénéfiques pour les environnements et entourages, habitats et animaux. Ces agents peuvent être insolubles ou très solubles dans la matière sensible à la température qui est logée dans le dispositif d'apport.

Le terme "médicament" comprend ici toute substance ayant une action physiologique ou pharmacologique qui produit un effet local ou systémique (général) chez l'animal, comprenant les mammifères homéothermes, homme et primates, aviens, poissons et animaux domestiques, de sport ou de ferme, de laboratoires et de parcs zoologiques. Le terme

- 16 -

physiologique désigne l'administration d'un médicament pour produire des taux et fonctions normaux et le terme pharmacologique des variations en réponse aux quantités de médicament qui sont administrées à l'hôte. Stedman's Medical Dictionary, 1966, publié par Williams and Wilkins, Baltimore, MD. Les médicaments pouvant être administrés comprennent des médicaments minéraux ou organiques, sans limites, les médicaments qui agissent sur le système nerveux, dépresseurs, hypnotiques, sédatifs, stimulants psychiques, tranquillisants, anti-convulsivants, relaxants musculaires, agents anti-parkinsoniens, analgésiques, anti-inflammatoires, anti-malariens, agents ormonaux, contraceptifs, sympathicomimétiques, diurétiques, anti-parasitaires, néoplastiques, hypoglycémiques, ophtalmiques, électrolytes, produits diagnostiques et médicaments cardio-vasculaires. La quantité d'agent que contient le dispositif d'apport peut être de 0,05 ng à 20 g ou plus. Pour des applications médicales le dispositif peut en contenir diverses quantités, par exemple 25 ng, 1 mg, 5 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1,5 g etc, et le dispositif peut être employé une, deux ou trois fois par jour, deux fois par semaine ou autrement.

On appelle compositions qui répondent à l'action de la chaleur, ou compositions thermo-sensibles, des compositions thermo-plastiques qui peuvent se ramollir ou qui peuvent être apportées au milieu sous l'action de la chaleur et qui redurcissent quand elles sont refroidies, et cela comprend aussi des compositions thermotropes pouvant subir des modifications en réponse à l'application d'un gradient d'énergie. Ces compositions sont sensibles à un élèvement ou à un abaissement de la température. L'expression thermo-sensible désigne la propriété physico-chimique d'une composition d'agent et de véhicule d'être solide ou semi-solide à des températures s'élevant jusqu'à 34°C, en général comprises entre 20 et 33°C, et de devenir liquide, semi-solide ou visqueuse sous la chaleur à partir de 33°C,

- 17 -

en général entre 33 et 40°C. Le véhicule thermo-sensible fond, se dissout totalement ou partiellement, se ramollit ou se liquéfie à des températures élevées, ce qui permet de l'apporter au milieu considéré avec l'agent qu'il contient

5 en un mélange homogène ou hétérogène. Le véhicule thermo-sensible peut être lipophile, hydrophile ou hydrophobe, et une autre caractéristique importante du véhicule est qu'il peut maintenir la stabilité de l'agent qu'il contient au cours du stockage et de l'apport de l'agent. Des compositions thermo-sensibles représentatives, données avec leur

10 point de fusion, sont les suivantes : beurre de cacao, 32-34°C ; beurre de cacao avec 2% de cire d'abeille, 35-37°C ; monostéarate et distéarate de propylène-glycol, 32-35°C ; huiles hydrogénées telles que des huiles végétales, 36-37°C ; 80% d'une huile végétale hydrogénée avec 20%

15 de monopalmitate de sorbitanne, 39-39,5°C ; 80% d'une huile végétale hydrogénée avec 20% du polysorbate 60, 36-37°C ; 77,5% d'une huile végétale hydrogénée avec 20% de trioléate de sorbitanne et 2,5% de cire d'abeille, 35-36°C ; 72,5%

20 d'une huile végétale hydrogénée, 20% de trioléate de sorbitanne, 2,5% de cire d'abeille et 5% d'eau distillée, 37-38°C ; mono-, di- et triglycérides d'acides en C₈ à C₂₂ comprenant des acides saturés et insaturés tels que les acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique, linolé-

25 nique et arachidonique ; les triglycérides d'acides gras saturés avec des mono- et diglycérides, 34-35,5°C ; mono- et distéarates de propylène-glycol, 33-34°C ; une huile de coton partiellement hydrogénée, 35-39°C ; alcools gras durcis et graisses, 33-36°C ; hexadiénol et monostéarate de

30 triéthanolamine glycéryle de lanoline anhydre, 38°C ; mélanges eutectiques de mono-, di- et triglycérides, 35-39°C ; Witepsol® 15, triglycéride d'acides gras saturés d'origine végétale avec des monoglycérides, 33,5-35,5°C ; Witepsol® H32 sans hydroxyles, 31-33°C ; Witepsol® W25 ayant un indi-

35 ce de saponification de 225-240 et un point de fusion de

- 18 -

33,5-35,5°C ; Witespol® E75 ayant un indice de saponification de 220-230 et un point de fusion de 37-39°C ; un polyalkylène-glycol tel que le polyéthylène-glycol 1000, un polymère linéaire d'oxyde d'éthylène, 38-41°C ; du
5 polyéthylène-glycol 1500, 38-41°C ; du monoéthylène-
de polyéthylène-glycol, 39-42,5°C ; 33% de polyéthylène-
glycol 1500, 47% de polyéthylène-glycol 6000 et 20% d'eau
distillée, 39-41°C ; 30% de polyéthylène-glycol 1500, 40%
de polyéthylène-glycol 4000 et 30% de polyéthylène-glycol
10 400, 33-38°C ; un mélange de mono-, di- et triglycérides
d'acides gras saturés ayant de 11 à 17 atomes de carbone,
33-37°C ; etc. La composition thermo-sensible est un moyen
de conserver un agent dans une composition solide à des
températures de 20 à 33°C, de maintenir une limite de sépa-
15 ration non miscible à l'interface de la composition qui
gonfle, et d'apporter l'agent dans une composition fluide à
une température généralement supérieure à 33°C, ordinaire-
ment de 33 à 40°C. La composition thermo-sensible qui est
apportée à un milieu environnant biologique peut être faci-
20 lement excrétée, métabolisée, assimilée etc, pour un emploi
efficace de l'agent.

La paroi semiperméable peut être appliquée
sur la couche dilatable thermo-sensible stratifiée
par moulage, façonnage, pulvérisation ou immersion
dans une matière formant cette paroi. D'autres techniques
25 actuellement préférables qui permettent d'appliquer la paroi
semi-perméable sont le procédé de suspension dans l'air et
les procédés de recouvrement par poudre. Le premier procédé
consiste à mettre en suspension le stratifié ou la poche dans
un courant d'air et à le faire rouler, avec une composition
30 formant la paroi semi-perméable, jusqu'à ce que la paroi
l'entoure et l'enrobe, et on recommence cette opération
avec une composition formant une paroi semi-perméable dif-
férente pour obtenir une paroi stratifiée semi-perméable.
Le procédé de suspension dans l'air est décrit dans le bre-
35 vet US 2 799 241 et dans J. Am. Pharm. Assoc. volume 48,

- 19 -

pages 451 à 459, 1979, et idib. volume 49, pages 82 à 84, 1960. D'autres procédés de fabrication sont décrits dans Modern Plastics Encyclopedia, volume 46, pages 62 à 70, 1969 et dans Pharmaceutical Sciences, par Remington, 14ème 5 édition, pages 1626 à 1678, 1970, publication Mack Publishing Co., Easton PA.

Des exemples de solvants pour la fabrication de la paroi semi-perméable sont des solvants minéraux ou organiques sans inconvénients pour les matières employées, paroi dilatable, poche, composition thermo-sensible et 10 dispositif d'apport final. Ces solvants comprennent d'une manière générale des solvants aqueux, alcools, cétones, esters, éthers, hydrocarbures aliphatiques, solvants halogénés, solvants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocy- 15 cliques et leurs mélanges, des solvants caractéristiques étant l'acétone, le diacétone alcool, le méthanol, l'éthanol, l'alcool isopropylique, l'alcool butylique, les acétates de méthyle, d'éthyle, d'isopropyle, de n-butyle, la méthylisobutyl-cétone, la méthylpropyl-cétone, le n-hexane, 20 le n-heptane, l'éther monoéthylique d'éthylène-glycol, l'acétate de monoéthyle d'éthylène-glycol, le dichlorure de méthylène, d'éthylène ou de propylène, le tétrachlorure de carbone, le nitro-éthane, le nitro-propane, le tétrachloroéthane, l'éther éthylique, l'éther isopropylique, 25 le cyclohexane, le cycloheptane, le benzène, le toluène, le solvant naphta, le 1,4-dioxanne, le tétrahydrofuranne, le diglyme, l'eau et leurs mélanges tels qu'un mélange acétone et eau, acétone et méthanol, acétone et alcool éthylique, dichlorure de méthylène et méthanol ou dichlorure d'éthylène 30 et méthanol. Ordinairement la paroi semi-perméable est appliquée à une température inférieure de quelques degrés au point de fusion de la composition thermo-sensible, ou bien on peut placer la composition thermo-plastique dans le dispositif d'apport après avoir appliqué la paroi semi-perméable. 35

La paroi dilatable, la poche ou la couche dilatable peut être faite par des procédés de polymérisation

- 20 -

connus de thermo-façonnage, par exemple pulvérisation sur un mandrin, immersion d'un moule dans une composition formant la paroi, moulage par soufflage, formation sous vide, moulage par compression ou injection, extrusion et stratification. Mais dans un mode d'exécution actuellement préféré on fabrique une poche ou un compartiment de poussée moulé par le procédé de compression qu'illustre la figure 10. Dans ce procédé par compression on opère avec une cavité de moule et un piston. La cavité de moule forme une surface de la partie moulée et on met dans le moule la composition formant la paroi polymère, le piston du moule formant l'autre surface de la poche. Le piston comprime la composition et quand le moule est fermé la composition est comprimée à la forme de la poche finale, la cavité du moule et le piston étant maintenus dans cette position jusqu'à ce que la composition soit durcie. Sur la figure 10 la poche ou compartiment de poussée moulé est désignée par la lettre a, et elle est vue quand on retire le moule de compression. On met ensuite la poche en une position de remplissage placée sous une trémie de remplissage et elle est remplie d'une formule d'agent fondue. Après refroidissement le compartiment rempli est recouvert en c d'une paroi semi-perméable dans laquelle on perce au laser un orifice d'apport. Dans un procédé semblable le compartiment moulé a est fermé (en d) avec une fermeture comportant un orifice de remplissage et de décharge et il est rempli à la station de remplissage e, à la température ordinaire, d'une formule d'agent fondue. Finalement, le compartiment rempli est recouvert, en f, d'une paroi semi-perméable traversée d'un orifice percé au laser en disposition axiale avec l'ouverture, ce qui donne le dispositif d'apport. Dans un procédé semblable, le compartiment fermé est recouvert d'une membrane ou paroi semi-perméable traversée d'un orifice percé au laser en position axiale par rapport à l'ouverture, ce qui donne le dispositif vide désigné par la lettre g, qui

- 21 -

est ensuite rempli à la température ordinaire de la formule d'agent fondue, ce qui donne le dispositif final h.

L'orifice ou passage à travers la paroi semi-perméable permet de libérer la formule d'agent du dispositif d'apport. L'orifice peut être formé mécaniquement ou au laser, ou bien par érosion d'un élément érodable de la paroi, par exemple d'un tampon ou bouchon de gélatine. Une description détaillée d'orifices et de leurs dimensions maximales et minimales préférables est donnée dans les brevets US 3 845 770 et 3 916 899.

Les exemples qui suivent ne sont donnés qu'à titre purement illustratif et ils ne limitent aucunement la portée de l'invention, et ils seront mieux compris à la lumière de la description et des dessins annexés.

15 Exemple 1

On forme un dispositif d'apport de la manière suivante : en moulant par injection une composition polymère on forme d'abord un récipient dilatable en forme de capsule, de 12 mm de diamètre et 40 mm de profondeur, dont la paroi est formée d'une composition comprenant 30% en poids de chlorure de sodium et 70% d'un polyoxyéthylène ayant une masse moléculaire de 3000000, que l'on mélange pendant 20 minutes pour avoir une composition homogène. On presse cette composition en comprimés que l'on met dans une machine de moulage par injection et on forme le récipient par moulage par injection à 145-150°C sous une pression de 6,5-7,0 x 10 kPa.

On garnit ensuite ce récipient d'une composition thermo-sensible comprenant 0,5% en poids de théophylline, 77% d'une huile végétale hydrogénée, 20% de trioléate de sorbitanne et 2,5% de cire d'abeille, à la température de 36-37°C, et après refroidissement à 20°C on recouvre le récipient garni d'une paroi semi-perméable externe par la méthode de suspension dans l'air dans un appareil Wurster.

La paroi semi-perméable est formée d'une solution dans du

- 22 -

chlorure de méthylène à 5 % en poids d'acétate-butyrat de cellulose et elle est appliquée à une épaisseur de 0,4 mm. Les dispositifs garnis ainsi obtenus sont séchés en étuve à 50°C pendant 5 à 10 jours puis à travers la paroi semi-perméable on perce au laser un orifice de 0,75 mm permettant d'apporter la formule de médicament du compartiment au milieu extérieur.

Exemple 2

On prépare comme dans l'exemple 1 le récipient ou poche à large ouverture, que l'on garnit d'une formule de médicament comprenant 0,20 g de paracétamol, 0,02 g de phosphate de codéine, 0,15 g d'acide acétylsalicylique et 2,0 g de Witepsol® H35, un mélange d'esters du glycérol et d'acides gras saturés d'origine végétale dans lequel prédomine l'acide laurique. On prépare cette composition en triturant et en mélangeant bien toutes les substances médicamenteuses puis en ajoutant le véhicule Witepsol à 38-40°C, on remplit les poches de la composition fondue, qui après refroidissement a une consistance crémeuse et, puis on recouvre la poche d'une paroi semi-perméable dans laquelle on pratique un orifice au laser de la manière précédemment indiquée.

Exemple 3

On forme de la manière suivante, avec une composition dilatable, un dispositif d'apport qui comporte un compartiment contenant une composition thermo-sensible en disposition stratifiée : on met successivement dans un moule d'abord une composition fondue de 2,5% de phénobarbital, 20,5% de glycérogélatine et 77,0% d'essence de théobrome, glycéride des acides stéarique, palmitique et laurique, pour former après refroidissement à la température ordinaire la couche thermo-sensible, puis on met dans le moule un mélange de 30 parties de monométhacrylate de l'éthylène-glycol à 0,12 parties de diméthacrylate d'éthylène-glycol et de 10 parties d'une solution aqueuse à 0,13% de bisulfate de sodium dans de l'éthanol aqueux. On polymérise ce

- 23 -

mélange à 30°C et 20 minutes après l'équilibre à la température ordinaire on retire du moule la couche solide.

On prépare ensuite une solution dans de l'acétone d'acétate de cellulose à 15% en poids ayant une teneur en acétyl de 39,8%, dont on recouvre le stratifié en le plongeant 15 fois dans la solution, d'abord une fois pendant 10 secondes puis les autres fois pendant 1 minute avec des séchages intermédiaires de 5 minutes, et après ces immersions on sèche les dispositifs à la température ordinaire de 22°C pendant 10 jours. On applique ainsi une paroi semi-perméable de 0,7 mm qui règle le débit, paroi à travers laquelle on pratique au laser un passage pour relier l'extérieur du dispositif à la couche thermo-sensible.

Exemple 4

On forme un dispositif d'apport de la manière suivante : on chauffe pour le liquéfier un mélange eutectique thermo-sensible de 77% d'une graisse neutre fondant à 35-37°C et 19,5% de cire de paraffine fondant à 52°C, on ajoute au liquide 3,5% d'acide acétylsalicylique et on verse le mélange dans un moule. Après refroidissement et solidification on ajoute 500 mg du polyacrylamide Cyanamer®, hydrogel ayant une masse moléculaire d'environ 200000, on presse les couches pour former une couche thermo-sensible en contact avec une couche d'hydrogel et on retire du moule les couches en contact.

On forme ensuite une paroi semi-perméable en mélangeant 85 g d'acétate de cellulose à 39,8% d'acétyl avec 200 ml de chlorure de méthylène et 200 ml de méthanol et on recouvre par pulvérisation le compartiment à deux couches dans une machine à suspension dans l'air jusqu'à ce qu'une paroi semi-perméable de 0,25 mm entoure le compartiment. On sèche les dispositifs pendant deux semaines puis on pratique au laser dans la paroi semi-perméable un passage de 0,4 mm communiquant avec la composition thermo-sensible.

Exemple 5

On répète le procédé de l'exemple 4 avec les com-

24 -

positions indiquées, sauf que la composition thermo-sensible comprend un éther polyoxyéthylénique d'un ester partiel d'acide gras et un éther cyclique interne polyhydroxylique contenant le médicament, l'éther polyoxyéthylénique ayant
5 de 2 à 5 groupes d'oxyde d'éthylène et l'ester partiel d'acide gras ayant de 14 à 18 atomes de carbone. La composition contient un médicament et la composition thermo-sensible fond rapidement et totalement à la température du corps en se liquéfiant pour un apport facile du dispositif
10 au milieu extérieur.

Exemple 6

On répète les procédés des exemples 4 et 5 pour former une composition thermo-sensible comprenant 85 mg d'un éther hydroxypolyoxyéthylénique de monostéarate de
15 sorbitanne avec 4 groupes d'oxyde d'éthylène par mole et fondant à 38°C, 5 mg d'un éther hydroxypolyoxyéthylénique de monostéarate de sorbitanne à 20 groupes d'oxyde d'éthylène par mole, 5 mg de monoricinoléate de sorbitanne et 15 mg d'indométhacétine sodique.

20 Exemple 7

On prépare une composition thermo-sensible pour le dispositif de l'exemple 1 en mélangeant à chaud 30% de polyéthylène-glycol 1500 avec 30% de polyéthylène-glycol 4000, 30% de polyéthylène-glycol 400, 9% de beurre de cacao
25 et 1% de chlorhydrate d'oxyprénolol, composition qui fond en 15 à 20 minutes à la température de 37°C.

Exemple 8

On moule par injection une capsule osmostique sous la forme d'un cylindre à parois minces et fond hémisphérique avec une composition comprenant 65% de chlorure
30 de sodium, 20% du produit Polyox®, un polymère d'oxyde d'éthylène ayant une masse moléculaire d'environ 200000, et 15% d'un polyéthylène-glycol 2000000, les conditions d'injection dans lesquelles la capsule est moulée étant les
35 suivantes :

- 25 -

	Température de la buse	180±20°C
	Zone 1	off
	Zone 2	230±25°C
	Zone 3	220±25°C
5	Température de la pointe chaude	180±25°C
	Température de la cavité du moule	18±3°C
	Température de la broche centrale	8±3°C
	Température de la plaque d'obturation	8±3°C
	Temps d'éclairage	13,5±2 sec.
10	Temps d'injection	1,9±0,5 sec.
	Vitesse d'injection	5±1
	Pression d'injection	84±7 bars
	Pression de refoulement	42±7 bars
	Temps du cycle	20 secondes

- 15 Les diamètres intérieur et extérieur et les longueurs intérieure et extérieure sont respectivement de 1,17 cm et de 1,33 cm, et de 3,70 cm et 3,85 cm.

- On garnit cette capsule osmotique de 2,88 g de Witespol® H15, ester du glycérol d'un acide gras saturé d'origine végétale à 0,1% d'un colorant rouge et huileux et on la recouvre d'acétate-butyrate de cellulose dans un solvant 95:5 de chlorure de méthylène et d'éthanol jusqu'à la formation régulière d'une membrane semi-perméable de 0,5 mm d'épaisseur. On sèche les capsules à 55°C pendant 7 jours
- 25 puis on y perce un orifice de sortie de 1 mm de diamètre et on examine leur débit de libération. Sur les dessins annexés la figure 11 indique le débit de libération de la composition thermo-sensible en mg/heure pendant une journée, et la figure 12 donne la quantité cumulée de composition thermo-sensible libérée en pourcentage du total libéré du système. Les cercles indiquent la libération du système en position verticale et les carrés la libération du système en position horizontale.
- 30

- Un mode d'exécution de cette invention concerne
- 35 une méthode pour administrer un médicament à un débit réglé

- 26 -

par la voie vaginale ou ano-rectale à un animal homéotherme, méthode suivant laquelle : (A) on introduit dans la voie de passage un dispositif d'apport comprenant : (1) une paroi interne formée d'une composition polymère qui se dilate en gonflant, entourant et délimitant un compartiment interne ; (2) une ouverture dans cette paroi interne ; (3) une formule de médicament dans le compartiment comprenant une quantité d'unités de dose du médicament pour un programme thérapeutique, avec un véhicule thermo-sensible qui fond ou se dissout à la température du corps et sert à faire sortir le médicament du dispositif d'apport ; (4) une paroi externe entourant la poche et l'ouverture, paroi formée d'une composition polymère semi-perméable, perméable aux liquides, mais imperméable au médicament ; et (5) un orifice dans cette paroi externe qui communique par l'ouverture avec le compartiment interne ; (B) le liquide du corps imprègne la paroi interne à travers la paroi semi-perméable à un débit déterminé par la perméabilité de cette paroi et le gradient de pression osmotique à travers cette paroi semi-perméable, ce qui fait gonfler et se dilater la paroi interne ; (C) la formule du médicament fond dans le compartiment en formant une composition fluide ; et (D) le dégagement de la formule de médicament du compartiment par la paroi interne qui gonfle et se dilate contre la formule fondue, ce qui fait passer la formule en une quantité thérapeutique voulue à travers l'orifice, à un débit réglé, à la voie de passage, pour produire l'effet médical voulu en une période prolongée d'une à ou plusieurs mois, de préférence de une heure à 24 heures.

REVENDEICATIONS

1. Un dispositif d'apport à un milieu environnant d'emploi, à un débit réglé, d'une formule d'une substance (appelée aussi agent), sensible à l'action de la chaleur,
- 5 dispositif qui comprend :
- a) une paroi intérieure entourant et formant un compartiment interne pour contenir la formule d'agent, avec un orifice dans cette paroi pour le remplir de la formule et en faire sortir celle-ci, cette paroi étant formée d'une composition pour absorber les liquides en gonflant et en se dilatant dans le compartiment ;
- 10 b) une paroi extérieure entourant la paroi intérieure, paroi extérieure qui est formée d'une composition perméable au passage de liquides mais pratiquement imperméable au passage de l'agent ; et
- 15 c) un passage dans la paroi extérieure qui communique avec l'ouverture pour apporter la formule d'agent au milieu environnant.
2. Le dispositif d'apport selon la revendication
- 20 1 dont le compartiment contient une formule d'agent qui reste solide jusqu'à 33°C et fond au-dessus de cette température.
3. Le dispositif d'apport selon la revendication
- 1 dont la paroi intérieure est formée d'une composition
- 25 comprenant un hydrogel de polymère et un soluté à action osmotique.
4. Le dispositif d'apport selon la revendication
- 1 dont la paroi intérieure est formée d'une composition comprenant un hydrogel de polymère qui gonfle et se dilate en
- 30 présence d'un liquide.
5. Le dispositif d'apport selon la revendication
- 1 qui comporte un élément de fermeture dans l'orifice de la paroi, avec une perforation dans l'élément de fermeture.
6. Le dispositif d'apport selon la revendication
- 35 1 dont la paroi extérieure est formée d'une matière choisie

- 28 -

parmi les suivantes : esters, diesters, éthers, esters éthers de cellulose, acylates, diacylates, triacylates de cellulose, acétate, diacétate, triacétate et acétate-butyrate de cellulose.

5 7. Le dispositif d'apport selon la revendication 1 dont la paroi extérieure est formée d'une composition hydrophile qui gonfle et se dilate en présence de liquides aqueux d'imprégnation.

10 8. Le dispositif d'apport selon la revendication 1 dont la paroi intérieure est formée d'un polyoxyde d'éthylène.

15 9. Le dispositif d'apport selon la revendication 1 dont la paroi intérieure est formée d'un polyoxyde d'éthylène, d'un polyéthylène glycol et d'un soluté à action osmotique.

10. Le dispositif d'apport selon la revendication 1 dont le compartiment contient une composition thermosensible comprenant un ester de glycérol et d'acides gras saturés.

20 11. Un dispositif d'apport d'une substance (agent) à un débit réglé et à un milieu environnant d'un liquide biologique à une température supérieure à 33°C, dispositif qui comprend :

25 a) une paroi formée d'une composition polymère semi-perméable qui entoure et définit :

b) un compartiment ;

30 c) un premier moyen dans le compartiment pour transformer une composition solide en une composition délivrable sous l'action de la température du milieu biologique, ce premier moyen comprenant un agent et étant en contact avec un second moyen dans le compartiment pour s'imprégner de liquide à travers la paroi semi-perméable et pour se dilater dans le compartiment;et

35 d) un passage dans la paroi qui relie l'extérieur du dispositif au premier moyen.

- 29 -

12. Le dispositif d'apport selon la revendication 11 dont le premier moyen est une lamelle.
13. Le dispositif d'apport selon la revendication 11 dont le second moyen est également une lamelle.
- 5 14. Le dispositif d'apport selon la revendication 11 dans lequel la composition solide est un gel.
15. Le dispositif d'apport selon la revendication 11 dans lequel la composition solide fond à la température du milieu biologique environnant.
- 10 16. Le dispositif d'apport selon la revendication 11 dans lequel la composition solide se liquéfie à la température du milieu biologique environnant.
17. Un dispositif d'apport d'une substance (agent) à un débit réglé à un milieu liquide environnant
- 15 dont la température est celle d'un homéotherme, dispositif qui comprend :
- a) une paroi formée d'une composition polymère semi-perméable qui définit un tube fermé avec un espace interne;
 - b) un premier moyen placé au centre de cet espace pour
 - 20 transformer une composition non délivrable en une composition délivrable à la température du milieu environnant, moyen qui contient un agent et qui est entouré d'un second moyen dans l'espace qui s'imprègne de liquide à travers la paroi semi-perméable en se dilatant contre le premier
 - 25 moyen ; et
 - c) un passage dans la paroi communiquant avec l'extérieur du dispositif et le premier moyen.
18. Le dispositif d'apport selon la revendication 17 dans lequel le second moyen est placé entre le premier
- 30 et la surface interne de la paroi.
19. Le dispositif selon la revendication 17 dans lequel le passage dans la paroi se trouve à l'extrémité fermée du tube.
20. Le dispositif d'apport selon la revendication
- 35 17 dans lequel la composition qui ne peut être délivrée est

- 30 -

une composition semi-solide.

21. Le dispositif d'apport selon la revendication 17 dans lequel la composition qui ne peut être délivrée est une composition solide.

5 22. Le dispositif d'apport selon la revendication 17 dans lequel la composition qui ne peut être délivrée ne coule pas à une température inférieure à 33°C.

23. Un dispositif d'apport d'une substance (agent) qui comprend :

- 10 a) un corps de forme tubulaire fermé à ses extrémités, qui est formé d'une composition polymère perméable au passage d'un liquide externe mais pratiquement imperméable au passage de l'agent ;
- b) un espace dans ce corps ;
- 15 c) une première couche dans l'espace formée d'une composition comprenant un agent et un véhicule pour cet agent ;
- d) une seconde couche dans l'espace en contact avec la première, formée d'un hydrogel qui se dilate en présence du liquide pénétrant dans l'espace ; et
- 20 e) un passage dans le corps reliant l'extérieur du dispositif à la première couche.

24. Le dispositif d'apport selon la revendication 23 dans lequel le véhicule est une huile hydrogénée non toxique pour usages pharmaceutiques.

25 25. Le dispositif d'apport selon la revendication 23 dans lequel le véhicule est choisi parmi des monoglycérides, diglycérides et triglycérides non toxiques.

26. Le dispositif d'apport selon la revendication 23 dans lequel le véhicule est une matière hydrophile non
30 toxique ayant une masse moléculaire supérieure à 1000.

27. Le dispositif d'apport selon la revendication 23 dans lequel le véhicule est une composition eutectique non toxique comprenant un glycéride et une huile hydrogénée.

35 28. Le dispositif d'apport selon la revendication

- 31 -

23 dans lequel le véhicule est un glycéride non toxique d'un acide gras ayant de 8 à 22 atomes de carbone.

29. Le dispositif d'apport selon la revendication 23 dans lequel le véhicule est une composition non toxique
5 comprenant un mélange de deux polyéthylène glycols ou plus, dont l'un à une masse moléculaire supérieure à 1000.

30. Un dispositif d'apport à un débit réglé d'une formule d'agent (substance) sensible à la chaleur à un milieu environnant d'emploi, dispositif qui comprend :

10 a) une paroi intérieure entourant et formant un compartiment interne pour contenir la formule d'agent, avec un orifice dans la paroi pour remplir le compartiment de la formule d'agent et pour l'en faire sortir, paroi qui est formée d'une composition absorbant un liquide en gonflant
15 et en se dilatant autour du compartiment ;

b) une paroi extérieure entourant la paroi interne, paroi extérieure qui est formée d'une composition perméable au passage d'un liquide mais pratiquement imperméable au passage de l'agent, composition qui comprend une matière
20 choisie parmi des polysulfones, polyacrylates, polyméthacrylates, polyméthylméthacrylates et polyuréthannes ; et

c) un passage dans la paroi extérieure qui communique avec l'orifice d'apport de la formule d'agent du dispositif.

1/4

FIG. 1

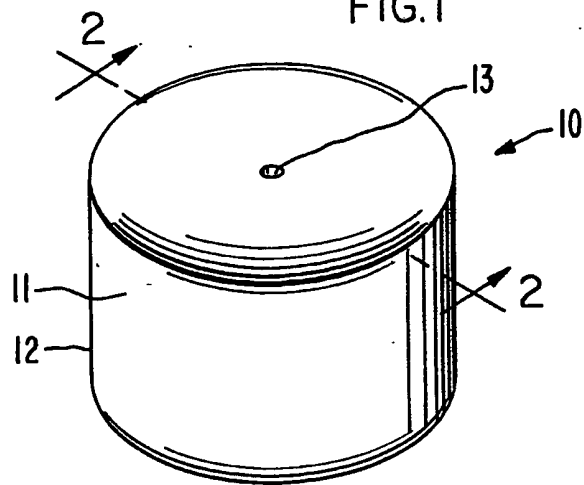


FIG. 2

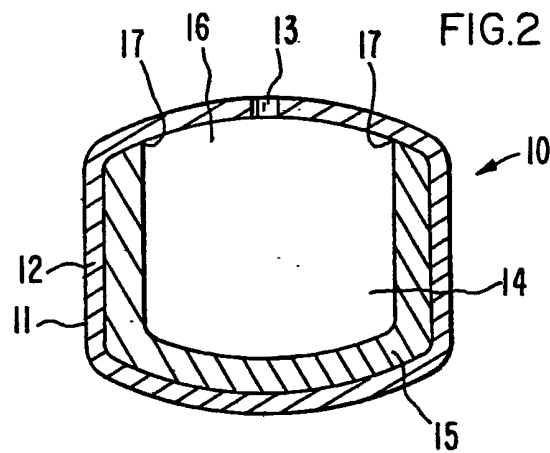
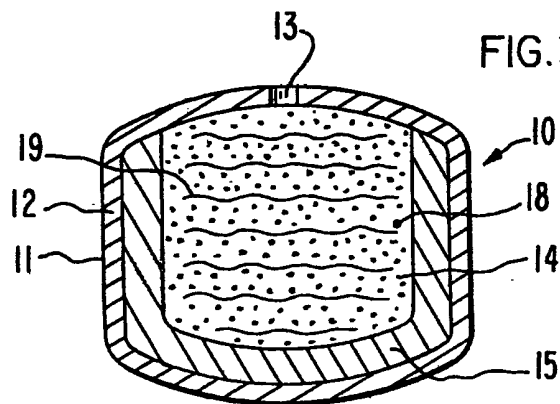


FIG. 3



2/4

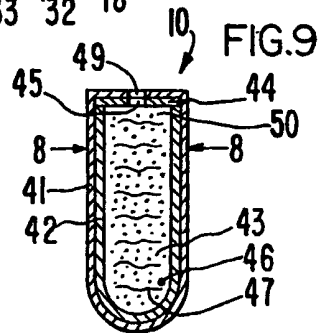
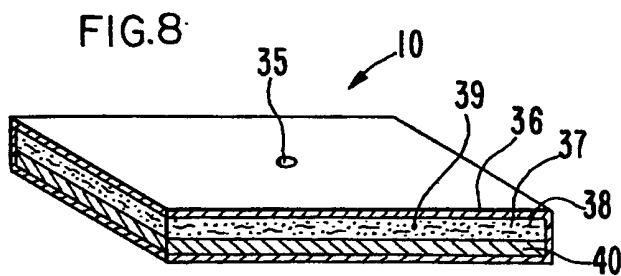
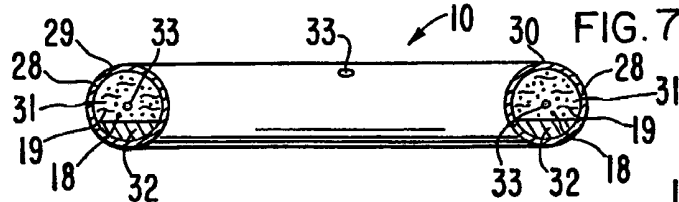
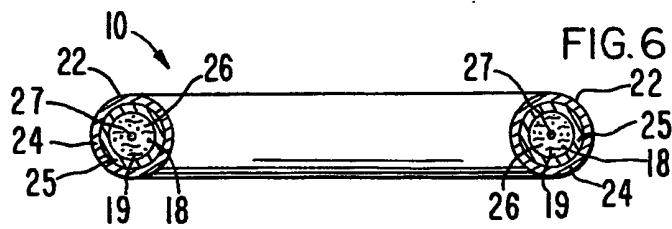
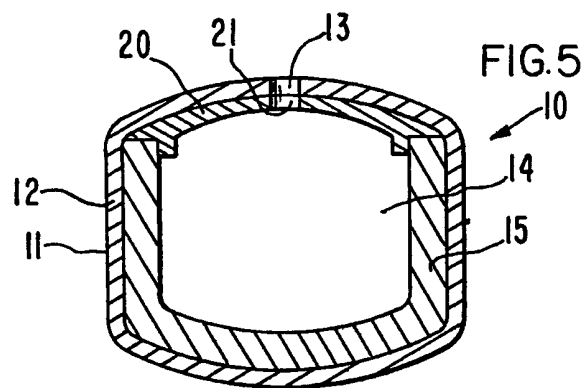
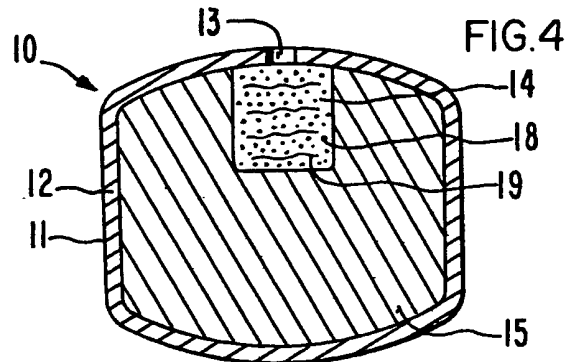
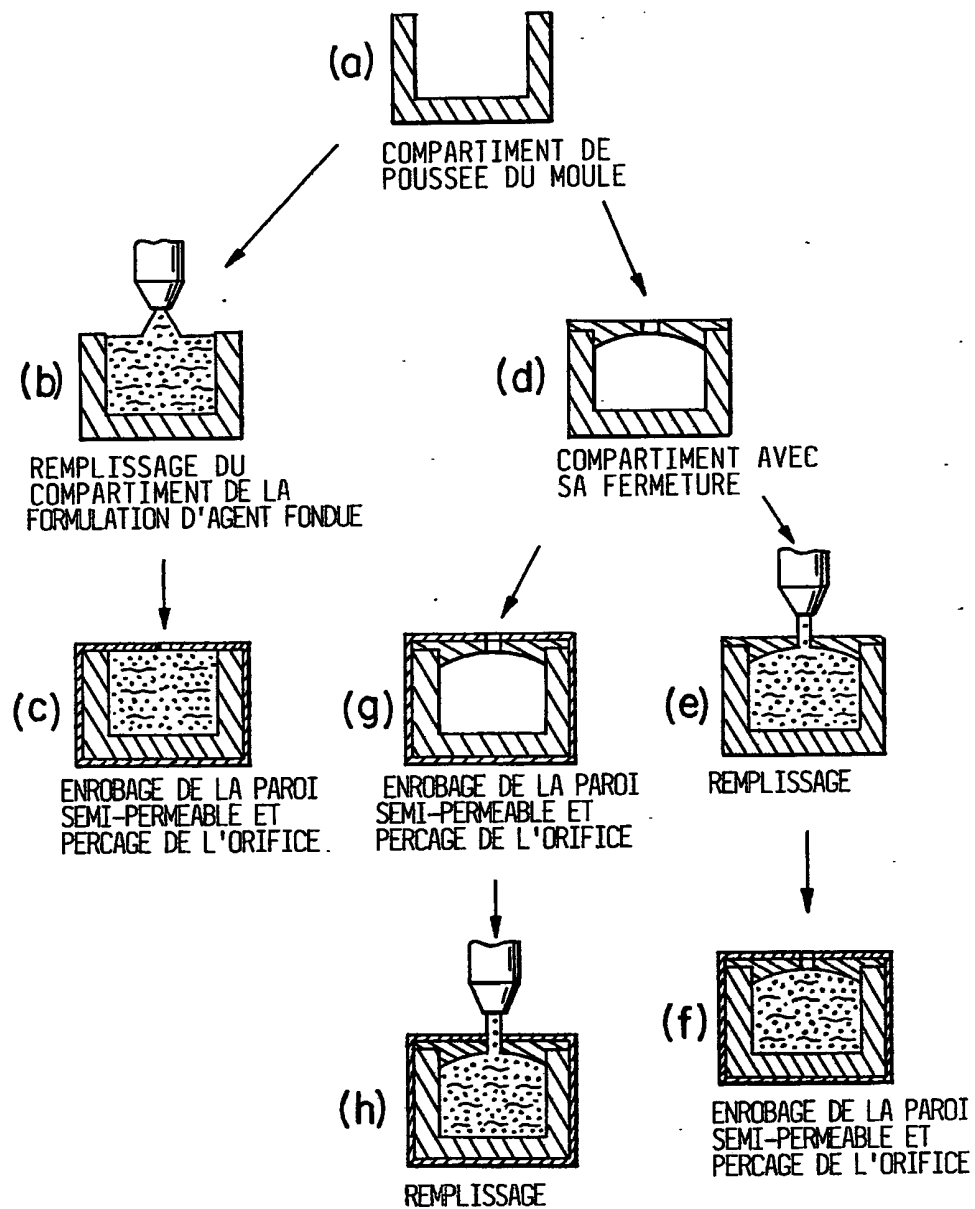


FIG.10



4/4

FIG.II

POMPE OSMOTIQUE
D'APPORT DE
DE WITEPSOL H-15

N=2

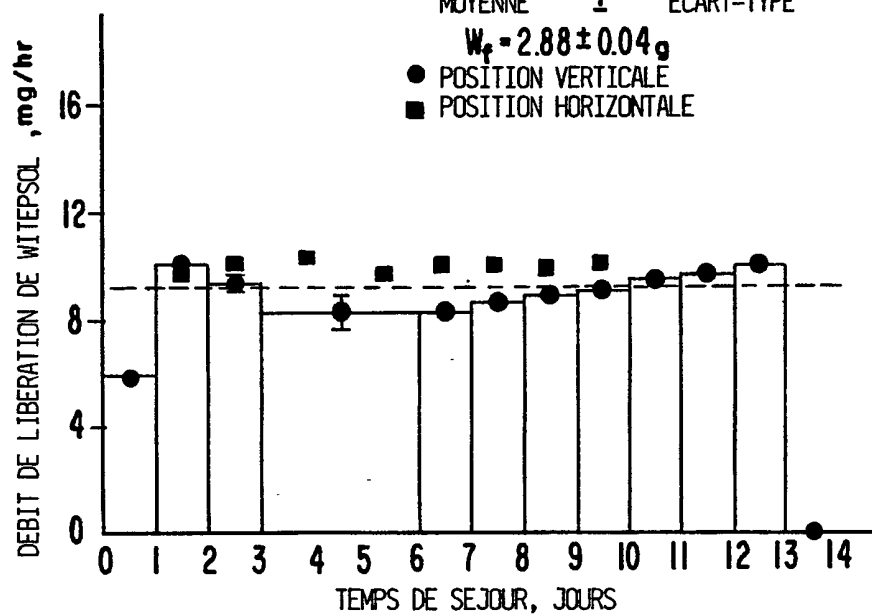
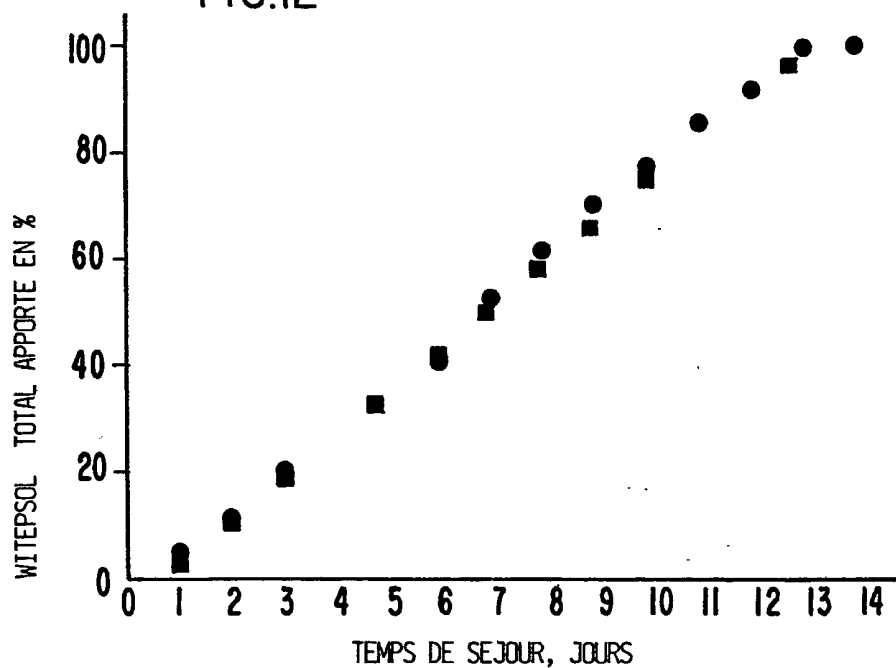
MOYENNE \pm ECART-TYPE $W_r = 2.88 \pm 0.04_g$ ● POSITION VERTICALE
■ POSITION HORIZONTALE

FIG.I2



✓

French Patent No. 2 604 904

Job No.: 473-91358

Translated from French by the Ralph McElroy Translation Company

910 West Avenue, Austin, Texas 78701 USA

FRENCH REPUBLIC
NATIONAL INSTITUTE OF INDUSTRIAL PROPERTY

Publication No.: 2 604 904
(Only for use for classification and reproduction orders)

National Registration No.: 86 14173
(For use in payment of annual fees, requests for official copies and any other correspondence with INPI)

Int. Cl.⁴: A 61 K 9/52, 9/00; A 01 N 25/34;
A 23 P 1/08

Filing Date: October 13 1986

Date of Public Disclosure to the Application: BOPI Gazette No. 15 of April 15, 1988

Applicant(s): Alza Corporation, US

Inventor(s): James B. Eckenhoff; Felix Theeuwes;
Joseph C. Deters

Representative: Armengaud Jeune

Title: Device for Delivery of Substances to a Surrounding Medium

A device for delivering a formula of an agent (substance) to a surrounding medium of a hot liquid. This device comprises a semipermeable external wall 12 enclosing and applied to a hydrophilic swellable internal wall 15. These walls define an internal space 14 to contain a formula of agent 18 sensitive to the effect of heat. A passage 13 through the semipermeable wall connects the exterior of the device to its interior by means of an opening in the internal wall.

DRAFT
//figure//

Specification

The present invention concerns an osmotic device to deliver a heat-sensitive composition to a surrounding medium at a controlled flow rate, containing a substance (agent) to be delivered to this medium.

Delivery devices for substances, called agents, to a surrounding medium are known in this technique. For example, US Patent 3 760 984 describes such a device, consisting of a heat-shrinkable vessel with an osmotic solute on its external surface and a separate layer of polymer material permeable to liquid and a removable plug to fill the vessel. This device is activated by the liquid impregnating it by penetrating it and dissolving the solute to form a solution that exerts a pressure against the shrinkable vessel whose contraction delivers the agent. US Patent 3 865 108 describes a device consisting of a compressible internal tube that contains a drug placed in a base element formed from a swellable material, a device that delivers the drug through the base and parts with absorbent liquid of the surrounding medium which dilates and presses against the tube, causing the drug to be delivered. US Patent 3 971 376 describes another device consisting of capsules with walls formed from a crosslinked gel that swells in liquids with a textile fabric accommodated in the material to impart strength to it and reduce difficulties due to the poor mechanical characteristics related to the material, which appear during absorption of the liquid used to operate the device. US Patent 3 987 790 describes an improvement made to an osmotic device formed from a line for filling of a sack situated in the device, which is activated by a solute with osmotic action that impregnates it with liquid, a liquid that produces a hydraulic pressure against the sack, compressing it and causing the agent to escape. US Patent 3 995 631 describes a sack carrying on its external surface a layer of osmotic solute with a separate wall formed of a material with controlled permeability relative to liquids. During operation a solution of the solute is formed, which compresses the sack, causing the agent to escape. US Patent 4 320 758 describes a device formed from a flexible sack with a covering made of a dispersion of the solute with osmotic action in a soluble polymer and a liquid-permeable external wall, a device that delivers the drug through the covering by being impregnated with water in the space between the wall and sac, thus exerting a hydraulic pressure on it that causes the drug to escape.

If the devices just described are of interest for delivering numerous agents to a surrounding medium, and if they represent progress in this technique, specialists can see that there are cases in which new improvements would be of greater commercial interest. For example, a device without the flexible sack and without fabric, thus providing an improvement by reducing the number of operations and necessary parts, would find immediate acceptance and represent substantial progress. Moreover, a device that permits elimination of the previous limits for delivery of agents only in the form of solutions or suspensions with a device that now delivers agents that are soluble or insoluble in liquids, semisolid or in other forms would also be appreciated and also represent a valuable contribution to the fields of science, medicine and commerce.

The object of the present invention is therefore a new and improved device for delivering substances (also called agents) in all forms.

Another object of the invention is to provide a self-contained, self-activated and self-operated device in liquid media, easy to manufacture and useable for delivery of agents to animals, including man, as well as other media, biological or not.

Another object of the invention is a device that can contain a heat-sensitive hydrophobic composition that contains insoluble to soluble drugs, a composition which, under the influence of temperature of a biological medium, changes form and becomes liquid or semisolid to facilitate its leaving the device.

Another object is a device containing an opening comprising a heat-sensitive composition, a dilatable element partially surrounding this composition, an external semipermeable wall enclosing the element and the opening, and a delivery passage, a device that delivers the composition by its melting, which becomes liquid or semisolid and maintains a nonmiscible separation limit at the interface of the element that dilates, swelling it and displacing an equivalent amount of the composition outside of the device.

Another object of the invention is a delivery device that is empty until it is filled with a solid composition that liquefies when heated and, once filled, can administer this liquified composition according to a complete pharmaceutical dosage regime over a certain period of time and whose use only requires intervention at the beginning and end of the regime.

Another object is a device that can deliver drugs contained in a heat-sensitive lyophilic pharmaceutical vehicle that melts under the influence of heat, producing a composition that can be delivered without difficulty, avoiding irritation of tissues of mammals and interaction with protein tissues of mammals.

Another object is an osmotic delivery device containing a eutectic composition formed from at least two components and one or more drugs, a composition whose melting point is essentially the same as the temperature of a homoiothermal animal and which is delivered to the animal at this temperature.

Another object is to provide a device that can contain a heat-sensitive hydrophilic composition containing insoluble to soluble drugs, a composition, which, under the influence of heat of a biological medium, changes form and can be delivered to the surrounding medium.

Another object is finally a delivery device that contains a chemically unstable agent in a surrounding aqueous medium and can be accommodated in a nonaqueous delivery vehicle, an agent that is protected in this vehicle during emergence from the device.

In the appended drawings, not drawn to scale, and which are given only to illustrate various versions of the invention, the following figures are found:

Figure 1 is a view of a device designed and manufactured for oral administration of drugs to homoiothermal animals;

Figure 2 is an open view of the device of Figure 1 along line 2-2 of Figure 1 to show the internal compartment and the thermodynamic elements forming the produced system in an integrated delivery device;

Figure 3 is an open view of the device of Figure 1 showing the compartment filled with a heat-sensitive composition that contains the agent being delivered;

Figure 4 is a view of the open device of Figure 3 showing dilation of the control elements that deliver the agent from the device;

Figure 5 is an open view of Figure 1 showing a closure element in the opening of the device;

Figure 6 shows a variant of the invention in which the elements forming the device are in concentric arrangement;

Figure 7 shows a variant of the invention in which the elements forming the device are in a partially circular arrangement;

Figure 8 shows a variant of the invention in which the elements forming the device are in a parallel arrangement;

Figure 9 shows a variant of the invention in which the elements forming the device are in the form of a pouch;

Figure 10 is a diagram of three methods for production of the device of the invention;

Figure 11 is a graph showing the delivery rate versus time of a delivery device;

Figure 12 is a graph showing the total amount of heat-sensitive composition delivered by the device.

The same parts of the figures in the drawings and description are identified by the same numbers.

An example of a delivery device is shown in Figure 1, where it is identified by the number 10. In this figure, the device 10 is shown containing a body 11 with a wall 12 and a passage 13 in this wall that connects the exterior to the interior of the device, as is apparent in Figure 2.

Figure 2 is a cross-sectional view of Figure 1, showing the device 10 containing body 11, wall 12 surrounding an internal compartment 14 and a passage 13 in this wall that causes compartment 14 to communicate with the exterior of the device. Wall 12 is formed from a semipermeable polymer material forming a composition that is permeable to passage of an external liquid but practically impermeable to passage of an agent and other ingredients contained in compartment 14. This wall 12 is not toxic and it retains its physical and chemical integrity during use of the device.

Compartment 14 is also surrounded by a layer 15 of a dilatable operating element that is in contact with the internal surface of wall 12, this internal layer 15 partially surrounding compartment 14, except for a part 16 defined by the end 17 of layer 15, and the internal layer 15 has a shape corresponding to that of the semipermeable wall 12 and compartment 14. Layer 15 is made from a hydrogel composition, not crosslinked or optionally crosslinked, and it has osmotic properties, can be impregnated with an external liquid through the semipermeable wall 12 and exerts an osmotic pressure gradient through this wall against a liquid external to device 10.

Figure 3 shows the device 10 of Figure 1 in an open cross section, a figure in which the device encloses the structural elements described with reference to Figures 1 and 2 and showing the device containing in compartment 14 an agent 18 represented by points and a heat-sensitive composition 19 that responds to the action of heat, shown by wavy lines, a composition that is a means of delivery and a transport vehicle for agent 18. Agent 18, which is placed in compartment 14 and can be liberated by the device, contains insoluble to very soluble agents in aqueous liquids and in lipophilic media. The heat-sensitive composition 19 containing the agent 18 dispersed homogeneously or heterogeneously or in solution is formed in a now preferred variant from an anhydrous heat-sensitive hydrophilic or hydrophobic material, solid at ordinary temperature of about 20°C and its melting point is close to the temperature of 37°C of a mammal. In the present invention, the terms melting point, softening point and liquefaction point indicate temperatures at which the heat-sensitive composition melts, partially or totally dissolves, forming a vehicle that permits delivery of agent 18 from device 10.

During operation, the device 10 liberates agent 18 to the surrounding medium at a temperature of about 37°C by a thermodynamic effect associated with kinetic action, i.e., the heat-sensitive composition 19 melts, forming a fluid or semisolid phase that delivers the agent 18 through passage 13. When composition 19 melts, the liquid impregnates the semipermeable wall 12 through the hydrophilic layer 15 with a tendency toward osmotic equilibrium for continuous swelling, or dilates and increases the volume of layer 15, which dilates at the same time in compartment 14, while maintaining a nonmiscible separation limit at the interface. At the same time as layer 15 increases its volume, it applies a pressure against composition 19, reducing its volume. The simultaneity of dilation of layer 15, contraction of compartment 14 and melting of composition 19 makes the fluid composition containing agent 18 pass through passage 13 to reach the exterior of device 10. Figures 3 and 4 taken together show the device 10 in operation, delivering agent 18. Figure 3 shows the device 10 at the beginning of one period of delivery of the agent and Figure 4 shows it near the end of the delivery period. Melting of composition 19 and its non-miscibility are added on the expansion layer 15 to swelling and dilation of this layer, which is accompanied by an increase in volume, as shown in Figure 4, with a corresponding reduction in the volume of compartment 14 at the same time, as also shown in Figure 4, which ensures delivery of agent 18 at a controlled rate that is continuous over time.

Figure 5 is a variant of device 10 of Figures 1 to 4, also showing a closure element 20 in the open end of compartment 14. This closure 20 is well adapted in compartment 14 and is in contact with the inside surface of layer 15. The exterior of closure 20 forms a liquid-tight joint with the internal surface part of layer 15 with which it is in contact. Closure 20, also called a plug, contains a central axial opening 21 that extends completely through it, an opening that gives access to the interior of device 10, chiefly compartment 14, to provide it with the composition 19 containing agent 18 and at the same time opening 21 gives access to passage 13 through the semipermeable wall 12 to deliver the composition 19 containing agent 18.

Figures 6 and 7 show other variants of device 10 of this invention, figures in which this device is made in a now preferred manufacturing process by coextrusion of the structural elements forming it. In Figure 6, device 10 is

shown again with its ends 22 and 23 open to show its structure. This device is essentially formed from the semipermeable wall 24 enclosing its entire exterior before the ends 22 and 23 are opened to show the structure of the device, a median swellable and dilatable thrust zone 25 and an internal heat-sensitive zone 26 as reservoir for the agent. The device 10 also comprises two delivery openings 27 in the semipermeable wall 24 for delivery of the formula of the agent from the closed ends 22 and 23 not shown in Figure 6. Figure 7 shows the device 10 comprising a semipermeable wall 28 surrounding and delimiting the interior of the device in cross section on its ends 29 and 30 to show the internal reservoir 31 of the agent and a contact layer of a swellable and dilatable thrust element 32. The device 10 has three delivery openings 33 through the semipermeable wall 28 that communicate with the reservoir of agent 31 to deliver it. One opening is placed in the body of device 10 and the two others are placed on its closed ends. The device 10 of Figures 6 and 7 functions as described above in its surrounding use medium.

Figure 8 shows the delivery device 10 in a rectangular shape but naturally it can have other shapes and dimensions adapted for its use in specific fluid media. The device in this figure is open along its two separation limits 9-9 to show the internal arrangement. It contains a delivery opening 35, a semipermeable wall 36, a compartment 37 with a heat-sensitive composition 38 containing agent 39 and a swellable and dilatable thrust composition 40. This device operates to liberate agent 39; as mentioned above, i.e., the heat sensitive composition 38 melts at a temperature of 35 to 41°C and the composition 40 is dilated and the composition 39 is made to pass by compression through opening 35.

Figure 9 shows a device 10 that has different dimensions for use as a delivery pump. In this variant the device is miniaturized for use as an implant to administer an agent to an animal. It is shown in an open view along line 8-8 and comprises a wall 41 that retains its shape, formed at least partly from a semipermeable material that surrounds an internal swellable pouch element 42. This pouch 42 is an open vessel with an internal space 43 and an opening 50 well closed by a closure piece 44 traversed by inlet and output openings for supply and delivery. Pouch 42 contains an agent and a composition of heat-sensitive vehicle 47 for this agent. A passage 49 in a semipermeable wall 41 is aligned with opening 45 to fill the device 10 and to cause agent 46 to emerge.

Figures 1 to 9 show different devices according to the present invention but do not limit it in any way and can have a variety of shapes and dimensions to deliver agents to the surrounding use medium. For example, the device can be designed for oral administration in different shapes and common sizes, for example of a circular shape 4 to 25 mm in diameter. The device can be adapted for use as a buccal device, implant, artificial gland, cervical, intrauterine, auricular, nasal, dermal, vaginal, anorectal device, in the belly or second stomach of ruminants or a subcutaneous device. It can also be in a shape and with dimensions and structures adapted to deliver an agent into rivers, aquariums, fields, factories, reservoirs, laboratories, greenhouses, vehicles, hospitals, in the naval and military field, veterinary clinics, nurseries, farms, zoos, patient rooms, chemical reactors and other media.

The present applicant has found that the delivery device 10 can be provided with a wall containing a semipermeable material without harm to the recipient, permeable to passage to an external aqueous liquid, like water or biological fluid, or remaining virtually impermeable to passage of agents, like drugs, osmotic agents and which maintains its integrity in the presence of a thermotropic composition. The selectively semipermeable materials forming the external wall are virtually insoluble in liquids and are not toxic and not erodable.

Representative materials to form the semipermeable wall include semipermeable homopolymers and copolymers, etc., and in one version the characteristic materials include cellulose esters, monoesters, diesters and triesters, cellulose ethers and cellulose esters-ethers. These cellulose polymers have a degree of substitution (DS) on their anhydroglucose unit greater than zero and it can amount to as much as 3, the degree of substitution being understood to mean the average number of hydroxyl groups initially present on the anhydroglucose unit and which are replaced by a substituent and converted to other groups. The anhydroglucose unit can be fully or partially substituted with groups like acyl, alkanoyl, aroyl, alkyl, alkenyl, alkoxy groups, halogens, carboalkyl groups, alkyl carbamates, alkyl carbonates, alkyl sulfonates, alkyl sulfamates and other similar groups forming a semipermeable polymer.

The semipermeable materials characteristically include the following: cellulose acylates, diacylates and triacylates, like cellulose monoacetate, diacetate and triacetate, cellulose mono-, di- and trialkyl, alkenyl and aryl ethers, etc., examples of polymers containing cellulose acetate with an DS from 1.8 to 2.3 and an acetyl content from 32 to 39.9%; cellulose diacetate having a DS from 1 to 2 and an acetyl content from 21 to 35%; cellulose triacetate having a DS from 2 to 3 and an acetyl content of 34 to 44.8%, etc. Cellulose polymers, in particular, include cellulose propionate having a DS of 1.8 and a propionyl content of 38.5%; cellulose acetate-propionate having an acetyl content of 1.5 to 7% and a propionyl content from 39 to 42%; cellulose acetate-propionate having an acetyl content of 2.5 to 3%; an average propionyl content of 39.2 to 45% and a hydroxyl content of 2.8 to 5.4%; cellulose acetate-butyrate having a DS of 1.8, an acetyl content of 13 to 15% and a butyryl content of 34 to 39%; cellulose

acetate-butyrate having an acetyl content of 2 to 29.5%, a butyryl content of 17 to 53% and a hydroxyl content of 0.5 to 4.7%; cellulose triacylates having a DS of 2.9 to 3, like cellulose trivalerate, trilaurate, tripalmitate, trioctanoate and tripropionate; cellulose diesters having a DS of 2.2 to 2.6, like cellulose disuccinate, dipalmitate, dioctanoate, dicaprylate and others; mixed esters of cellulose, like cellulose acetate-valerate, acetate-succinate, propionate-succinate, acetate-octanoate, valerate-palmitate and acetate-octanoate [sic], etc. Semipermeable polymers are known from US Patent 4 077 407 and can be obtained by the methods described in the Encyclopedia of Polymer Science and Technology, volume 3, pages 325 to 354, 1964, published by Interscience Publishers, Inc., New York.

Other semipermeable polymers include those of acetaldehyde and dimethyl acetate, cellulose acetate and ethyl carbamate, cellulose acetate and methyl carbamate, cellulose dimethylaminoacetate, semipermeable polyamides, polyurethanes and polysulfones, semipermeable crosslinked sulfonated polystyrenes, selectively semipermeable polymers formed by coprecipitation of a polyanion and a polycation, as described in US Patents 3 173 876, 3 276 586, 3 541 005, 3 541 006 and 3 546 142, selectively semipermeable silicone rubbers, semipermeable polymers, as described by Loeb and Sourirajan in US Patent 3 133 132, semipermeable polystyrene derivatives (sodium polystyrene sulfonate, semipermeable poly(vinylbenzyltrimethyl)ammonium chloride, semipermeable polymers having a liquid permeability of 10^{-1} to 10^{-7} ($\text{cm}^3 \cdot 0.025 \text{ mm/cm}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{atm}$) (difference in hydrostatic or osmotic pressure through the semipermeable wall). These polymers are known from US Patents 3 845 770, 3 916 899 and 4 160 020 and are also found in the Handbook of Common Polymers by Scott, J. R. and Roff, W. J., 1971, published by CRC Press, Cleveland, Ohio.

The materials used to form the internal swellable wall that dilates and the pouch are polymer materials, alone or mixed with osmotic agents that react with water or a biological fluid, absorbing the liquid and swelling by dilating to a state of equilibrium. The polymer has the capacity to retain a substantial fraction of liquid impregnating it and the preferred polymers are polymer gels that can swell and dilate to a very high degree, generally from 2 to 50 times their volume. Hydrophilic polymers that swell, also called osmopolymers, can be uncrosslinked or slightly crosslinked. The transverse bonds can be covalent or ionic bonds for a polymer that can swell in the presence of a liquid and, if it is crosslinked, it does not dissolve in the liquid. The polymer can be of plant, animal or synthetic origin. Interesting polymer materials here include a hydroxyalkyl polymethacrylate with a molecular weight from 5000 to 5,000,000; a polyvinylpyrrolidone with a molecular weight from 10,000 to 360,000; anionic or cationic hydrogels, polyelectrolyte complexes; polyvinyl alcohol with a low residual acetate content; a swellable mixture of agar and carboxymethylcellulose; a swellable composition containing methylcellulose with slightly crosslinked agar; a polymer that swells in water formed by dispersion of a finely divided copolymer of maleic anhydride with styrene, ethylene, propylene or isobutylene; polymers that swell in water from N-vinyl lactams, etc.

Other gelifiable polymers that retain the impregnation liquid and are of interest to form the dilatable hydrophilic thrust element include pectin having a molecular weight from 30,000 to 300,000; gelatin having a viscosity from 15 to 30 millipoises and a strength that can reach 150 g, gelatin having a bloom value of 160 to 250; polysaccharides, like agar, gum arabic, karaya gum or gum tragacanth, algin and guar gum; an acid carboxy polymer Carbopol® and its salified derivatives; polyacrylamides, polymers of indene and maleic anhydride that swell in water; Good-rite® polyacrylic acid having a molecular weight of 80,000 to 200,000; Polyox® polyoxyethylene polymers having a molecular weight of 10,000 to 5,000,000; graft copolymers of starch; Aqua-Keep® polyacrylates that absorb about 400 times their initial weight in water; diesters of polyglucan; a mixture of crosslinked polyvinyl alcohol and poly(N-vinyl-2-pyrrolidone); zein found in the form of prolamine; polyethylene glycol having a molecular weight of 4000 to 100,000, etc. In a preferred variant, a dilatable wall is formed with polymers and polymer compositions that can be shaped while hot. Representative polymers having hydrophilic characteristics are known from US Patents 3 865 108, 4 002 173, 4 207 893 and 4 327 725 and are also found in the Handbook of Common Polymers by Scott and Ruff, published by Cleveland Rubber Company, Cleveland, Ohio.

The compounds of osmotic action that can be mixed homogeneously or heterogeneously with the swellable polymer to form a thrust wall are solutes with osmotic action that are soluble in the liquid impregnating swellable polymer and exert an osmotic pressure gradient through the semipermeable wall against an external liquid. The compounds with osmotic action are also called osmogents. Effective osmogents for the proposed objective include magnesium sulfate and chloride, sodium chloride and lithium chloride, potassium sulfate and sodium sulfate, mannitol, urea, sorbitol, inositol, sucrose, glucose and others. The osmotic pressure in atmospheres (atm) of appropriate osmogents here is greater than 0 atm, and generally between 0 atm and 500 atm or more.

The term agents denote any composition or formula or any compound that can be delivered to produce an interesting specified result. The agents include algicides, antioxidants, air purifiers, biocides, catalysts, chemical reagents, cosmetics, drugs, disinfectants, fungicides, foods, fertility inhibitors or fertility activators, food supplements, fermentation agents, germicides, insecticides, attenuators of microorganisms, nutrients, products for

plant growth and growth inhibitors, preservatives, surfactants, sterilizants, sexual sterilizants, vitamins and other beneficial products for the environment and surroundings, habitats and animals. These agents can be insoluble or highly soluble in the temperature-sensitive material that is placed in the delivery device.

The term drug here includes any substance having a physiological or pharmacological action that produces a local or systemic (general) effect in animals, including homoiothermal mammals, man and primates, birds, fish and domestic animals, game animals and farm animals, laboratory animals and zoo animals. The term physiological denotes administration of the drug to produce normal levels and functions and the term pharmacological denotes variations in response to amounts of the drug that are administered to the host (Stedman's Medical Dictionary, 1966, published by Williams and Wilkins, Baltimore, MD). The drugs that can be administered include mineral or organic drugs without limits, drugs that act on the nervous system, depressants, hypnotics, sedatives, psychological stimulants, tranquilizers, anticonvulsants, muscle relaxants, antiparkinsonian agents, analgesics, antiinflammatories, antimalarials, hormonal agents, contraceptives, sympathicomimetics, diuretics, antiparasitics, neoplastic drugs, hypoglycemic drugs, ophthalmic drugs, electrolytes, diagnostic products and cardiovascular drugs. The amount of agent that the delivery device contains can be from 0.05 ng to 20 g or more. For medical applications the device can contain various amounts, for example, 25 ng, 1 mg, 5 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1.5 g, etc. and the device can be used once, twice or three times a day, twice a week or differently.

Compositions that respond to the effect of heat are referred to as heat-sensitive compositions and are thermoplastic compositions that can soften or be delivered to the medium under the influence of heat and reharden when cooled and this also includes thermotropic compositions that can undergo modifications in response to application of an energy gradient. These compositions are sensitive to an increase or reduction in temperature. The expression heat-sensitive denotes a physicochemical property of a composition of agent and vehicle that makes it solid or semiliquid at temperatures up to 34°C, generally between 20 and 33°C and becoming liquid, semisolid or viscous under the influence of heat from 33°C, generally between 33 and 40°C. The heat-sensitive vehicle melts, is totally or partially dissolved, softens or liquefies at elevated temperatures, which enables it to be delivered to the considered medium with the agent that it contains in a homogenous or heterogeneous mixture. The heat-sensitive vehicle can be lipophilic, hydrophilic or hydrophobic and another important characteristic of the vehicle is that it can maintain the stability of the agent that it contains during storage and delivery of the agent. Representative heat-sensitive compositions given with their melting point are as follows: cocoa butter 32-34°C; cocoa butter with 2% beeswax 35-37°C; propylene glycol monostearate and distearate 32-35°C; hydrogenated oils, like vegetable oils 36-37°C; 80% of a hydrogenated vegetable oil with 20% sorbitan monopalmitate 39-39.5°C; 80% of a hydrogenated vegetable oil with 20% polysorbate 60 36-37°C; 75% of a hydrogenated vegetable oil with 20% sorbitan trioleate and 2.5% beeswax, 35-36°C; 75% of a hydrogenated vegetable oil, 20% sorbitan trioleate, 2.5% beeswax and 5% distilled water, 37-38°C; mono-, di- and triglycerides of C₈ to C₂₂ acids containing saturated and unsaturated acids, like palmitic, stearic, oleic, linoleic, linolenic and arachidonic acids; saturated fatty acid triglycerides with mono- and diglycerides, 34-35.5°C; propylene glycol mono- and distearates, 33-34°C; partially hydrogenated cottonseed oil, 35-39°C; hydrogenated and aliphatic alcohols 33-36°C; hexadienol and glyceryl triethanolamine monostearate of anhydrous lanolin, 38°C; eutectic mixtures of mono-, di- and triglycerides, 35-39°C; Witopsol® 15, saturated fatty acid triglycerides of plant origin with monoglycerides, 33.5-35.5°C; Witopsol® H32 without hydroxyl, 31-33°C; Witopsol® W25 having a saponification index of 225-240 and a melting point of 33.5-35.5°C; Witopsol® E75 with a saponification index of 220-230 and a melting point of 37-39°C; a polyalkylene glycol, like polyethylene glycol 1000, a linear polymer of ethylene oxide 38-41°C; polyethylene glycol 1500, 38-41°C; monoethylene-polyethylene glycol, 39-42.5°C; 33% polyethylene glycol 1500, 47% polyethylene glycol 6000 and 20% distilled water, 39-41°C; 30% polyethylene glycol 1500, 40% polyethylene glycol 4000 and 30% polyethylene glycol 400, 33-38°C; a mixture of mono-, di- and triglycerides of saturated fatty acids with 11 to 17 carbon atoms, 33-37°C, etc. The heat-sensitive composition is a means to conserve an agent in the solid composition at temperatures from 20 to 33°C, maintaining a nonmiscible separation limit at the interface of the composition that swells, and delivering the agent in a fluid composition at a temperature generally greater than 33°C, ordinarily from 33 to 40°C. The heat-sensitive composition that is delivered to the surrounding biological medium can be easily excreted, metabolized, assimilated, etc. for effective use of the agent.

The semipermeable wall can be applied to the heat-sensitive dilatable layer stratified by molding, shaping, spraying or immersion in a material forming this wall. Other techniques that are now preferable and permit application of the semipermeable wall include suspension in air and powder coating processes. The first process consists of suspending the stratified layer or pouch in a stream of air and allowing it to roll with a composition forming the semipermeable wall until the wall surrounds and encloses it, and this operation is repeated with a composition forming a different semipermeable wall to obtain a semipermeable stratified wall. The air suspension

process is described in US Patent 2 799 241 and in J. Am. Pharm. Assoc., volume 48, pages 451 to 459, 1979, and ibid, volume 49, pages 82 to 84, 1960. Other methods for production are described in Modern Plastics Encyclopedia, volume 46, pages 62 to 70, 1969 and Pharmaceutical Sciences by Remington, 14th edition, pages 1626 and 1678, 1970, publication of Mack Publishing Co., Easton, PA.

Examples of solvents for production of the semipermeable wall include mineral or organic solvents without drawbacks for the employed materials, dilatable wall, pouch, heat-sensitive composition and final delivery device. These solvents include generally aqueous solvents, alcohols, ketones, esters, ethers, aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, cycloaliphatic solvents, aromatic or heterocyclic solvents and their mixtures, the characteristic solvents being acetone, diacetone alcohol, methanol, ethanol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl acetates, methyl isobutyl ketone, methyl propyl ketone, n-hexane, n-heptane, ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monoethyl acetate, methylene, ethylene or propylene dichloride, carbon tetrachloride, nitroethane, nitropropane, tetrachloroethane, ethyl ether, isopropyl ether, cyclohexane, cycloheptane, benzene, toluene, solvent naphtha, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, diglyme, water and their mixtures, like a mixture of acetone and water, acetone and methanol, acetone and ethyl alcohol, methylene dichloride and methanol or ethylene dichloride and methanol. Ordinarily the semipermeable wall is applied at a temperature lower by a few degrees than the melting point of the heat-sensitive composition or the thermoplastic composition can be placed in the delivery device after having applied the semipermeable wall.

The dilatable wall, the pouch or dilatable layer can be made by known polymerization processes of heat shaping, for example spraying on a mandrel, immersion of the mold in the composition forming the wall, molding by blowing, formation under vacuum, molding by compression or injection, extrusion and stratification. But in a now preferred variant, a pouch or thrust compartment is molded by the compression process illustrated in Figure 10. In this compression process, a mold cavity and a piston are used. The mold cavity forms one surface of the molded part and the composition forming the polymer wall is placed in the mold, the piston of the mold forming the other surface of the pouch. The piston compresses the composition and, when the mold is closed, the composition is compressed to the shape of the final pouch, the mold cavity and piston being kept in this position until the composition has hardened. In Figure 10 the molded pouch or thrust compartment is denoted with the letter a and is seen when withdrawn from the compression mold. The pouch is then placed in a filling position beneath a filling hopper and filled with a formula of the molten agent. After cooling, the filled compartment is covered at c with a semipermeable wall in which a delivery opening is perforated with a laser. In a similar process the molded compartment is closed (at d) with a closure containing a filling opening and a discharge opening and it is filled at the filling station e at ordinary temperature with a formula of the molten agent. Finally the filled compartment is covered at f with a semipermeable wall traversed by a laser-perforated opening in axial arrangement with the opening, which produces the delivery device. In a similar process the closed compartment is covered with a membrane or semipermeable wall traversed by a laser-perforated opening in the axial position relative to the opening, which produces the empty device denoted with letter g, which is then filled at ordinary temperature with the formula of the molten agent, which produces the final device h.

The passage opening through the semipermeable wall permits release of the formula of the agent of the delivery device, the opening can be formed mechanically or by a laser or by erosion of an erodable element of the wall, for example, a gelatin plug. A detailed description of openings and their maximum and minimum preferable dimensions is given in US Patents 3 845 770 and 3 916 899.

The following examples are given only as illustrations and in no way limit the scope of the invention and will be better understood in the light of the description and the appended drawings.

Example 1

A delivery device is formed as follows: by molding by injection a polymer composition a dilatable vessel is first formed in the shape of a capsule 12 mm in diameter and 40 mm deep whose wall is formed from a composition containing 30 wt% sodium chloride and 70% polyoxyethylene with a molecular weight of 3,000,000, which are mixed for 20 minutes to produce a homogeneous composition. This composition is pressed into tablets that are placed in an injection molding machine and the vessel formed by injection molding at 145-150°C under a pressure of $6.5-7.0 \times 10$ kPa.

This vessel is then provided with a heat-sensitive composition containing 0.5 wt% theophylline, 77% of a hydrogenated vegetable oil, 20% sorbitan trioleate and 2.5% beeswax at a temperature of 36-37°C and, after cooling at 20°C, the vessel equipped with an external semipermeable wall is covered by the air suspension method in a Wurster apparatus. The semipermeable wall is formed from a solution in methylene chloride of 5 wt% cellulose acetate-butyrate and it is applied to a thickness of 0.4 mm. The devices so equipped are dried in a drying cabinet at

50°C for 5 to 10 days and an opening of 0.75 mm is then perforated with a laser through the semipermeable wall, permitting delivery of the drug formula from the compartment to the external medium.

Example 2

The vessel or pouch with a large opening is prepared as in example 1, which is provided with a drug formula containing 0.20 g paracetamol, 0.02 g codeine phosphate, 0.15 g acetyl salicylic acid and 2.0 g Witepsol® H35, a mixture of esters of glycerol and saturated fatty acids of plant origin in which lauric acid predominates. This composition is prepared by triturating and mixing all the drug substances and then adding the vehicle Witepsol at 38-40°C, the pouches are filled with the molten composition, which after cooling has a creamy consistency and the pouch then covered with a semipermeable wall in which an opening is made with a laser in the manner previously mentioned.

Example 3

A delivery device containing a compartment with a heat-sensitive composition in a stratified arrangement is formed as follows with a dilatible composition: a molten composition of 2.5% phenobarbital, 20.5% glycerogelatin and 77.0% theobroma oil, stearic, palmitic and lauric acid glycerides are placed successively in a mold to form the heat-sensitive layer after cooling to ordinary temperature, whereupon a mixture of 30 parts ethylene glycol monomethacrylate and 0.12 parts ethylene glycol dimethacrylate and 10 parts of an aqueous solution of 0.13% sodium bisulfate in aqueous ethanol is placed in the mold. This mixture is polymerized at 30°C and 20 minutes after equilibrium at ordinary temperature the solid layer is removed from the mold.

A solution in acetone of 15 wt% cellulose acetate is then prepared having an acetyl content of 39.8%, with which the stratified layer is covered by immersing it 15 times in the solution, once for 10 seconds, then the other times for 1 minute with intermediate drying of 5 minutes, and after these immersions the devices are dried at ordinary temperature at 22°C for 10 days. A semipermeable wall of 0.7 mm is thus applied, which controls the flow rate of the wall through which a passage is made with a laser to connect the exterior of the device to the heat-sensitive layer.

Example 4

A delivery device is formed as follows: a heat-sensitive eutectic mixture to be liquefied consisting of 77% of a neutral fat that melts at 35-37°C and 19.5% of paraffin wax melting at 32°C are heated, 3.5% acetylsalicylic acid is added to the liquid and the mixture placed in a mold. After cooling and solidification, 500 mg of polyacrylamide Cyanamer®, a hydrogel having a molecular weight of about 200,000 is added, the layers are pressed to form a heat-sensitive layer in contact with the hydrogel layer and the layers in contact are removed from the mold.

A semipermeable wall is then formed by mixing 85 g cellulose acetate with 39.8% acetyl groups with 200 mL methylene chloride and 200 mL methanol and covered by spraying the compartment with two layers in an air suspension machine until a 0.25 mm semipermeable wall encloses the compartment. The devices are dried for 2 weeks and then a 0.4 mm passage is made in the semipermeable wall with a laser, which communicates with the heat-sensitive composition.

Example 5

The process of example 4 is repeated with the indicated compositions, except that the heat-sensitive composition contains a polyethylene ether of a partial fatty acid ester and an internal polyhydroxyl cyclic ether containing the drug, the polyoxyethylene ether having from 2 to 4 ethylene oxide groups and the partial fatty acid ester having from 14 to 18 carbon atoms. The composition contains a drug and the heat-sensitive composition melts rapidly and completely at body temperature, liquefying for easy delivery from the device to the external medium.

Example 6

The processes of examples 4 and 5 are repeated to form a heat-sensitive composition containing 85 mg of a sorbitan monostearate hydroxypolyoxyethylene ether with four ethylene oxide groups per mol and melting at 38°C, 5 mg of a sorbitan monostearate hydroxypolyoxyethylene ether with 20 ethylene oxide groups per mol, 5 mg sorbitan monoricinoleate and 15 mg sodium indomethacin.

Example 7

The heat-sensitive composition is prepared for the device of example 1 by mixing while hot 30% polyethylene glycol 1500 with 30% polyethylene glycol 4000, 30% polyethylene glycol 400, 9% cocoa butter and 1% oxyphenolol hydrochloride, a composition that melts in 15 to 20 minutes at a temperature of 37°C.

Example 8

An osmotic capsule is injection molded in the form of a cylinder with thin walls and hemispherical bottom with a composition containing 65% sodium chloride, 20% of the product Polyox®, an ethylene oxide polymer having a molecular weight of about 200,000, and 15% polyethylene glycol 2,000,000, the injection conditions under which the capsule is molded being as follows:

Nozzle temperature	180±20°C
Zone 1	off
Zone 2	230±25°C
Zone 3	220±25°C
Temperature of hot point	180±25°C
Temperature of mold cavity	18±3°C
Temperature of central passage	8±3°C
Temperature of blocking plate	8±3°C
Illumination time	13.5±2 sec
Injection time	1.9±0.5 sec
Injection rate	5±1
Injection pressure	84±7 bars
Recoil pressure	42±7 bars
Cycle time	20 sec

The inside and outside diameters and inside and outside lengths are 1.17 cm and 1.33 cm and 3.70 cm and 3.85 cm respectively.

This osmotic capsule is provided with 2.88 g of Witepsol® H15, a glycerol ester of a saturated fatty acid of plant origin with 0.1% red and oily dye and it is covered with cellulose acetate-butyrate in a solvent (95:5 methylene chloride and ethanol) to regular formation of a semipermeable membrane 0.5 mm thick. The capsules are dried at 55°C for 7 days, whereupon an outlet opening 1 mm in diameter is perforated and the release rate examined. The appended drawings of Figure 11 show the release rate of the heat-sensitive composition in mg/h for a day and Figure 12 shows the cumulative amount of heat-sensitive composition liberated in percent of the total amount liberated from the system. The circles indicate liberation of the system in the vertical position and the squares indicate liberation of the system in the horizontal position.

One variant of this invention concerns a method for administering a drug at a controlled flow rate by the vaginal or anorectal route to a homoiothermal animal, a method according to which: (A) a delivery device is introduced to the passage containing: (1) an internal wall formed from a polymer composition that dilates by swelling, surrounding and delimiting an internal compartment; (2) an opening in this internal wall; (3) a drug formula in the compartment containing a number of dose units of the drug for a therapeutic program with a heat-sensitive vehicle that melts or dissolves at body temperature and serves to cause the drug to emerge from the delivery device; (4) an external wall enclosing the pouch and opening, a wall formed from a semipermeable polymer composition, permeable to liquids but impermeable to drugs; and (5) an opening in this external wall that communicates through the opening with the internal compartment; (B) the body fluid impregnates the internal wall through the semipermeable wall at a rate determined by the permeability of this wall and the osmotic pressure gradient through this semipermeable wall, which causes the internal wall to swell and dilate; (C) the drug formula melts in the compartment, forming a fluid composition; and (D) release of the drug formula from the compartment through the internal wall that swells and dilates relative to the molten formula which passes the formula in the desired therapeutic amount through the opening at a controlled flow rate to the passage route to produce the desired medical effect over an extended period from one or more months, preferably from 1 hour to 24 hours.

Claims

1. A device for delivery to a surrounding medium at a controlled flow rate of a formula of a substance (also called agent) sensitive to the effect of heat, a device that comprises:
 - a) an internal wall surrounding and forming an internal compartment to contain the formula of the agent with an opening in this wall to fill it with the formula and cause it to emerge, this wall being formed by a composition to absorb the liquids by swelling and by dilating in the compartment;

- b) an external wall surrounding the internal wall, an external wall that is formed from a composition permeable to passage of liquids but almost impermeable to passage of the agents; and
- c) a passage in the external wall that communicates with the opening to deliver the formula of the agent to the surrounding medium.
2. Delivery device according to Claim 1 whose compartment contains a formula of an agent that remains solid to 33°C and melts above this temperature.
3. Delivery device according to Claim 1 whose internal wall is formed from a composition containing a polymer hydrogel and a solute with osmotic action.
4. Delivery device according to Claim 1 whose internal wall is formed from a composition containing a polymer hydrogel that swells and dilates in the presence of a liquid.
5. Delivery device according to Claim 1 containing a closure element in the opening of the wall with a perforation in the closure element.
6. Delivery device according to Claim 1 whose external wall is formed from a material chosen from the following: esters, diesters, ethers, esters and ethers of cellulose, cellulose acylates, diacylates, triacylates, cellulose acetate, diacetate, triacetate and acetate-butyrate.
7. Delivery device according to Claim 1 whose external wall is formed from the hydrophilic composition that swells and in the presence of aqueous impregnation liquids.
8. Delivery device according to Claim 1 whose internal wall is formed from polyethylene oxide.
9. Delivery device according to Claim 1 whose internal wall is formed from polyethylene oxide, polyethylene glycol and a solute with osmotic action.
10. Delivery device according to Claim 1 whose compartment contains a heat-sensitive composition containing an ester of glycerol and saturated fatty acids.
11. Delivery device of a substance (agent) at a controlled flow rate and to a surrounding medium of biological fluid at a temperature greater than 33°C, a device that contains:
- a) a wall formed from a semipermeable polymer composition that surrounds and defines:
- b) a compartment;
- c) a first means in the compartment to convert a solid composition to a composition deliverable under the influence of the temperature of the biological medium, this first means containing an agent and being in contact with the second means in the compartment to be impregnated with liquid through the semipermeable wall and to dilate in the compartment; and
- d) a passage in the wall that connects the exterior device to the first means.
12. Delivery device according to Claim 11 whose first means is a layer.
13. Delivery device according to Claim 11 whose second means is also a layer.
14. Delivery device according to Claim 11 whose solid composition is a gel.
15. Delivery device according to Claim 11 in which the solid composition melts at the temperature of the surrounding biological medium.
16. Delivery device according to Claim 11 in which the solid composition liquefies at the temperature of the surrounding biological medium.
17. Delivery device of a substance (agent) at a controlled flow rate to a surrounding liquid medium whose temperature is that of a homoiothermal animal, a device which comprises:
- a) a wall formed from a semipermeable polymer composition that defines a tube closed with an internal space;
- b) a first means placed in the center of this space to convert a nondeliverable composition to a deliverable composition at the temperature of the surrounding medium, a means containing an agent and surrounded by a second means in the space that is impregnated with liquid through the semipermeable wall and dilates against the first means; and
- c) a passage in the wall communicating with the exterior device and the first means.
18. Delivery device according to Claim 17 in which the second means is placed between the first means and the internal surface of the wall.
19. Delivery device according to Claim 17 in which the passage in the wall is found on the closed end of the tube.
20. Delivery device according to Claim 17 in which the composition that cannot be delivered is a semisolid composition.
21. Delivery device according to Claim 17 in which the composition that cannot be delivered is a solid composition.

22. Delivery device according to Claim 17 in which the composition that cannot be delivered does not flow at a temperature lower than 33°C.

23. Delivery device of a substance (agent) comprising:

- a) a body of tubular shape closed on its ends, which is formed from a polymer composition permeable to passage of an external liquid but practically impermeable to passage of the agent;
- b) a space in this body;
- c) a first layer in the space formed by a composition containing an agent and a vehicle for this agent;
- d) a second layer in the space in contact with the first layer, formed from a hydrogel that dilates in the presence of a liquid penetrating into the space; and
- e) a passage in the body that connects the exterior device to the first layer.

24. Delivery device according to Claim 23 in which the vehicle is a nontoxic hydrogenated oil for pharmaceutical use.

25. Delivery device according to Claim 23 in which the vehicle is chosen from nontoxic monoglycerides, diglycerides and triglycerides.

26. Delivery device according to Claim 23 in which the vehicle is a hydrophilic, nontoxic material having a molecular weight greater than 1000.

27. Delivery device according to Claim 23 in which the vehicle is a eutectic nontoxic composition containing a glyceride and a hydrogenated oil.

28. Delivery device according to Claim 23 in which the vehicle is a nontoxic glyceride of a fatty acid having 8 to 22 carbons atoms.

29. Delivery device according to Claim 23 in which the vehicle is a nontoxic composition containing a mixture of two or more polyethylene glycols, one of which has a molecular weight greater than 1000.

30. Delivery device at a controlled flow rate of a formula of agent (substance) sensitive to heat to the surrounding use medium, a device that comprises:

- a) an internal wall surrounding and forming an internal compartment that contains the formula of the agent with an opening in the wall to fill the compartment with the formula of the agent and to cause it to emerge, a wall that is formed from a composition that absorbs the liquid by swelling and dilating around the compartment;
- b) an external wall surrounding the internal wall, an external wall that is formed from a composition permeable to the passage of a liquid but practically impermeable for passage of the agent, a composition comprising material chosen from polysulfones, polyacrylates, polymethacrylates, polymethylmethacrylates and polyurethanes; and
- c) a passage in the external wall that communicates with the delivery opening for the formula of agents of the device.

Figure 10.

- (a) Thrust compartment of the module
- (b) Filling of the compartment with the formulation of molten agent
- (c) Enclosing of the semipermeable wall and perforation of the opening
- (d) Compartment with its closure
- (e) Filling
- (f) Enclosure of the semipermeable wall and perforation of the opening
- (g) Enclosure of the semipermeable wall and perforation of the opening
- (h) Filling

Figure 11.

Osmostic delivery pump of Witepsol H-15

Mean \pm Standard deviation

- Vertical position
- Horizontal position

Delivery rate of Witepsol, mg/h

Residence time, days

Figure 12.

Witepsol total delivery in %

Residence time, days

UNEDITED

DRAFT